

 16. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Melphalan "SUN", pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

31809

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Melphalan "SUN"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Efter rekonstitution med 10 ml solvens indeholder den resulterende opløsning 5 mg/ml melphalan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Efter rekonstituering indeholder hvert hætteglas 0,68 mmol (15,63 mg) natrium, 0,52 ml (0,4 g) ethanol og 6,0 ml propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Pulver: et hvidt til gråligt hvidt frysetørret pulver eller kage.

Solvens: en klar, farveløs væske/opløsning.

Den rekonstituerede opløsnings pH-værdi er 6,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Melphalan er ved en konventionel, intravenøs dosering indiceret til behandlingen af myelomatose og fremskreden ovariecancer.

Melphalan er ved en høj, intravenøs dosering med eller uden hæmatopoietisk stamcelletransplantation indiceret til behandlingen af myelomatose og neuroblastom hos børn.

Melphalan er, når det indgives ved hjælp af regionær, arteriel perfusion, indiceret til behandlingen af lokaliseret, malignt melanom i ekstremiteterne og af lokaliseret bløddelssarkom i ekstremiteterne.

Til de ovennævnte indikationer kan melphalan anvendes alene eller i kombination med andre cytotoksiske lægemidler.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med melphalan skal overvåges af en læge med erfaring i brugen af anticancerterapier.

Generel information

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

Dosering

*Myelomatose*

Konventionel dosis

Melphalan indgives alene på et intermitterende grundlag eller i kombination med andre cytotoksiske lægemidler. Indgivelse af prednison er også blevet inkluderet i en række behandlingsregimer.

Når midlet anvendes alene, er en typisk intravenøs doseringsplan for intravenøs melphalan på 0,4 mg/kg legemsvægt (16 mg/m2 legemsoverflade), der gentages med passende intervaller (f.eks. en gang hver 4. uge), hvis det perifere blodtal i denne periode er blevet genoprettet.

Høj dosis

Behandlingsregimener anvender generelt enkelte, intravenøse doser på mellem 100 og 200 mg/m2 legemsoverflade (ca. 2,5 til 5,0 mg/kg legemsvægt), men hæmatopoietisk stamcellestøtte bliver nødvendig efter doser på over 140 mg/m2 legemsoverflade.

*Adenokarcinom i ovarier*

Når midlet anvendes alene og intravenøst indgives ofte en dosis på 1 mg/kg legemsvægt (ca. 40 mg/m2 legemsoverflade) i intervaller på 4 uger.

Når det kombineres med andre cytotoksiske lægemidler, er der blevet anvendt intravenøse doser på mellem 0,3 og 0,4 mg/kg legemsvægt (12 til 16 mg/m2 legemsoverflade) ved intervaller på 4 til 6 uger.

*Fremskredent neuroblastom*

Doser på mellem 100 og 240 mg/m² legemsoverflade (undertiden fordelt ligeligt på 3 på hinanden følgende dage) sammen med hæmatopoietisk stamcellestøtte er blevet anvendt enten alene eller i kombination med stråleterapi og/eller andre cytotoksiske lægemidler.

*Malignt melanom*

Hypertermisk regionær perfusion (HRP) med melphalan er blevet anvendt som adjuverende behandling i stedet for operation ved tidligt malignt melanom, og som en lindrende behandling ved fremskreden, men lokaliseret sygdom. Relevant, medicinsk faglitteratur skal konsulteres for 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*

Hypertermisk, regionær perfusion med melphalan er blevet anvendt i behandlingen af alle stadier af lokaliseret bløddelssarkom, sædvanligvis i kombination med operation. 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.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Melphalan i konventionelle doseringer indiceres kun sjældent til børn, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Der er blevet anvendt højdosis-melphalan-injektion i forbindelse med hæmatopoietisk stamcellestøtte hos børn med neuroblastom, og doseringsanbefalingerne baseret på legemsoverflade, kan anvendes.

*Ældre*

Selvom melphalan hyppigt anvendes ved konventionel dosering hos ældre, er der ingen specifik information tilgængelig om administrationen til denne patientundergruppe. Erfaring med anvendelsen af højdosis-melphalan til ældre patienter er begrænset. Tilstrækkelig funktionsstatus og organfunktion skal derfor tages med i overvejelserne, før der anvendes højdosis-melphalan til ældre patienter.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Melphalan-clearance kan nedsættes ved nedsat nyrefunktion, selvom den er variabel.

Aktuelt tilgængelige farmakokinetiske data begrunder ikke en absolut anbefaling om dosisjustering af melphalan til patienter med nedsat nyrefunktion, men det kan være fornuftigt at anvende en reduceret dosis til at begynde med, indtil tolerancen er klarlagt. Når melphalan anvendes ved en konventionel, intravenøs dosering (8 til 40 mg/m2 legemsoverflade), anbefales det, at den første dosis skal reduceres med 50 %, hvorefter efterfølgende doser skal bestemmes i henhold til graden af hæmatologisk suppression.

Ved høje, intravenøse doser med melphalan (100 til 240 mg/m2 legemsoverflade), afhænger behovet for en dosisreduktion af graden af nedsat nyrefunktion, om hæmatopoietiske stamceller er blevet re-infunderede og det terapeutiske behov. Som en tommelfingerregel er det ved melphalanbehandling med høje doser uden hæmatopoietisk stamcellestøtte hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 til 50 ml/min) normalt med en dosisreduktion på 50 %.

Der er med succes blevet anvendt højdosis-melphalan med hæmatopoietisk stamcellestøtte selv hos dialyseafhængige patienter med nyresvigt på slutstadiet. Den relevante faglitteratur skal konsulteres for yderligere oplysninger.

Tromboemboliske hændelser

Patienter behandlet med melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller dexamethason har en en øget risiko for tromboemboliske komplikationer (se pkt. 4.8). Antitrombotiske profylakseforanstaltninger skal navnlig overvejes hos patienter med øgede risikofaktorer for trombose (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tromboprofylakse skal indgives i mindst de første 5 måneder af behandlingen, særligt hos patienter med yderligere trombotiske risikofaktorer. Beslutningen om at tage antitrombotiske profylakseforanstaltninger skal træffes efter omhyggelig vurdering af den enkelte patients underliggende risikofaktorer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hvis patienten oplever tromboemboliske hændelser, skal behandlingen seponeres og standard antikoagulationsbehandling påbegyndes. Når patienten er blevet stabiliseret på antikoagulationsbehandlingen og eventuelle komplikationer ved den tromboemboliske hændelse er under kontrol, kan melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller dexamethason genstartes ved den oprindelige dosis afhængigt af en benefit-risk-vurdering. Patienten skal fortsætte med antiokoagulationsbehandling under behandlingsforløbet med melphalan.

Administration

Det anbefales til intravenøs administration, at melphalan infunderes langsomt i en hurtigtløbende infusionsopløsning via en afsprittet injektionsport. Hvis direkte injektion i en hurtigtløbende infusion ikke er hensigtsmæssigt, kan melphalan indgives fortyndet i en infusionspose.

Det er vigtigt at undgå mulig ekstravasation af melphalan, og ved ringe perifer, venøs adgang skal det overvejes at anvende et centralt venekateter.

Hvis der gives højdosis-melphalan med eller uden en autolog knoglemarvstransplantation, anbefales administration via et centralt venekateter. I betragtning af de involverede farer og støtteniveauet, der kræves (se pkt. 4.4), bør administration af højdosis melphalan begrænses til specialiserede afdelinger med de relevante faciliteter og kun udføres af erfarne klinikere.

Ved regional, arteriel perfusion skal relevant, medicinsk faglitteratur konsulteres vedrørende en udførlig metodologi.

Patienten skal under intravenøs indgivelse beskyttes mod ekstern kontakt med melphalan injektions-/infusionsvæske, opløsning (se pkt. 4.4).

*Injektion/infusion*

For instruktioner om rekonstitution og eventuel fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Efter rekonstitution skal lægemidlets udseende være en klar opløsning, se pkt. 6.6.

**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 falder inden for den generelle klasse af alkylerende stoffer. Det må kun ordineres af læger, der har erfaring med behandlingen af malign sygdom med sådanne midler. Når der gives kemoterapi i høje doser, skal der altid træffes foranstaltninger for at forhindre tumorlysesyndrom.

Ved immunisering med levende vacciner er der risiko for infektion hos immun­kompromitterede værter. Derfor frarådes immuniseringer med levende vacciner.

Øjne, huden og slimhinderne hos patienter skal beskyttes mod kontakt med melphalan injektions-/infusionsvæske, opløsning eller rekonstitueret opløsning.

Eftersom melphalan er myelosuppressivt, er hyppige målinger af blodtal nødvendige under behandlingen, og doseringen skal udsættes eller justeres efter behov.

Melphalan-opløsning kan forårsage lokal vævsbeskadigelse, hvis der opstår ekstravasation, og det må derfor ikke indgives med en direkte injektion i en perifer vene.

Det anbefales, at melphalan-opløsning indgives ved langsomt at infundere i en hurtigtløbende, intravenøs infusion via en afsprittet injektionsport eller via et centralt venekateter.

Hos patienter, der modtager højdosis-melphalan, skal den profylaktiske administration af infektionsbekæmpende midler og administration af blodprodukter overvejes efter behov.

Tilstrækkelig funktionsstatus og organfunktion skal tages med i overvejelserne, før der anvendes højdosis-melphalan.

Melphalan skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der for nyligt har fået strålebehandling eller kemoterapi på baggrund af den øgede knoglemarvstoksicitet.

Som med al cytotoksisk kemoterapi, skal der altid anvendes sikre præventionsmidler, når en af partnerne modtager melphalan op til tre måneder efter behandlingsperiodens slut. Ved kræft i æggestokkene tilrådes ikke-hormonel antikonceptionsmetode.

*Overvågning*

Eftersom melphalan er et potent myelosuppressivt middel, er det vigtigt, at der skal fokuseres omhyggeligt på overvågningen af blodtal for at undgå risikoen for alvorlig myelosuppression og risikoen for irreversibel knoglemarvsaplasi. Blodtallene kan fortsætte med at falde, når behandlingen er ophørt, så ved det første tegn på et abnormt stort fald i leukocyt- eller blodpladetal, skal behandlingen seponeres midlertidigt.

Forekomsten af diarré, opkast og stomatitis bliver den dosisbegrænsende toksicitet hos patienter, der får høje intravenøse doser af melphalan i forbindelse med autolog knoglemarvstransplantation. Cyclophosphamidforbehandling ser ud til at reducere sværhedsgraden af mave-tarmskader forårsaget af højdosis melphalan, og litteraturen bør konsulteres for detaljer.

*Nedsat nyrefunktion*

Melphalan-clearance kan reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion, der også kan have uræmisk marvsuppression. Det kan derfor være nødvendigt med en dosisreduktion (se pkt. 4.2). Se pkt. 4.8 for uønskede virkninger for forøgelse af urinstof i blodet. Patienter med nedsat nyrefunktion skal overvåges nøje for tegn/signaler om overdosering.

*Tromboemboliske hændelser*

Patienter behandlet med melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller dexamethason associeres med en øget risiko for venøs tromboemboli (se pkt. 4.8). Især hos patienter med yderligere trombotiske risikofaktorer skal antitrombotiske profylaktiske forhold overvejes (se pkt. 4.2 og 4.8).

*Mutagenicitet*

Melphalan er mutagent hos dyr, og der er blevet observeret kromosomafvigelser hos patienter, der bliver behandlet med lægemidlet.

*Karcinogenicitet (anden primær malignitet)*

Melphalan, at det er blevet indberettet som værende leukæmogent. Der har været indberetninger om akut leukæmi, der er opstået efter melphalanbehandling for sygdomme såsom amyloid, malignt melanom, myelomatose, makroglobulinæmi, koldt agglutinin-syndrom og ovariecancer.

En sammenligning af patienter med ovariecancer, der fik alkylerende stoffer, og dem, der ikke fik det, viste, at anvendelsen af alkylerende stoffer, herunder melphalan, øgede forekomsten af akut leukæmi signifikant.

Den leukæmogene risiko skal afvejes mod den mulige terapeutiske fordel, når anvendelsen af melphalan overvejes.

Faste tumorer

Brug af alkyleringsmidler er blevet forbundet med udviklingen af anden primær malignitet (SPM). Især melphalan i kombination med lenalidomid og prednison og i mindre grad thalidomid og prednison er blevet forbundet med den øgede risiko for solid SPM hos ældre nydiagnosticerede myelomatosepatienter.

Patientkarakteristika (f.eks. alder, etnicitet), primære indikationer og behandlingsmodaliteter (f.eks. strålebehandling, transplantation) samt miljømæssige risikofaktorer (f.eks. tobaksbrug) bør evalueres før indgivelse af melphalan

*5 % Ethanol (alkohol)*

Dette lægemiddel indeholder 5 % ethanol (alkohol), svarende til 10 ml øl eller 2,4 ml vin. Skadeligt for alkoholikere. Anvend kun denne medicin til børn, gravide og ammende kvinder og patienter i højrisikogrupper såsom patienter med epilepsi og leversygdomme efter aftale med lægen.

*Propylenglycol*

Dette lægemiddel indeholder propylenglycol. Kan forårsage alkohollignende symptomer.

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

Levende organismevacciner

Vaccinationer med levende vacciner frarådes hos immunkompromitterede personer (se pkt. 4.4).

Nalidixinsyre

Nalidixinsyre sammen med intravenøs indgivelse af højdosis-melphalan har forårsaget dødsfald hos børn grundet hæmorrhagisk enterocolitis. Kombineret behandling af melphalan med nalidixinsyre bør undgås.

Busulfan

Hos den pædiatriske population er der blevet indberettet om busulfan-melphalan-regimet, at indgivelse af melphalan mindre end 24 timer efter den sidste orale indgivelse af busulfan, kan påvirke udviklingen af toksiciteter.

Cyclosporin

Nedsat nyrefunktion er blevet beskrevet hos patienter, der har fået foretaget en knoglemarvstransplantation, og som fik højdosis-melphalan intravenøst, og som efterfølgende fik cyclosporin for at forhindre transplantat-donor-reaktion.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Prævention for mænd og kvinder i fertil alder

Ligesom ved alle andre cytotoksiske behandlinger skal mandlige og kvindelige patienter, der anvender melphalan, anvende effektive og pålidelige præventionsmidler op til tre måneder efter behandlingens ophør. Brug af hormonelle præventionsmidler bør undgås ved kræft i æggestokkene.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af melphalan til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukendt, men grundet melphalans mutagene egenskaber og strukturelle lighed med kendte teratogene præparater, er det muligt, at melphalan kan forårsage medfødte misdannelser hos behandlede patienters børn. Melphalan bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med melphalan.

Amning

Det er ukendt, om melphalan/metabolitter udskilles i human mælk. På grund af dets mutagene egenskaber er Melphalan "SUN" kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Melphalan forårsager suppression af ovariefunktionen hos præmenopausale kvinder, hvilket resulterer i amenorrhoea hos et stort antal patienter.

Der er fra dyreforsøg evidens for, at melphalan kan have en utilsigtet virkning på spermatogenese (se pkt. 5.3). Derfor er det muligt, at melphalan kan forårsage midlertidig eller permanent sterilitet hos mandlige patienter.

Det anbefales, at mænd, der får behandling med melphalan ikke gør en kvinde gravid under behandlingen og op til 3 måneder efter. Kryopreservering af sæd inden behandling anbefales.

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

Ikke mærkning.

Der foreligger ingen data vedrørende melphalanbehandlingens virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På baggrund af den farmakologiske profil forventes en sådan virkning ikke. Når der rådgives patienter, der er i behandling for malign sygdom, anbefales det at tage deres generelle helbredstilstand i betragtning.

**4.8 Bivirkninger**

Der er ikke nogen nutidig, klinisk dokumentation for dette produkt, der kan anvendes til at understøtte bestemmelsen af bivirkningernes hyppighed. Bivirkninger kan variere i deres forekomst, afhængigt af indikationen og den modtagne dosis, også når produktet gives i kombination med andre behandlingsmidler.

Den følgende konvention er blevet benyttet til klassificeringen af hyppighed: 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).

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Formodede bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Ikke kendt | Sekundær akut myelooid leukæmi og myelodysplastisk syndrom (se pkt. 4.4) |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | Knoglemarvsdepression, der fører til leukopeni, trombocytopeni, neutropeni og anæmi |
| Sjælden | Hæmolytisk anæmi |
| Immunsystemet | Sjælden | Allergiske reaktioner1 (se Hud og subkutane væv) |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Sjælden | Interstitial pneumonitis og pulmonal fibrose (herunder indberetninger om fatale tilfælde) |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme, opkastninger og diarré, stomatitis ved høje doser |
| Sjælden | Stomatitis ved konventionelle doser |
| Lever og galdeveje | Sjælden | Leverlidelser lige fra unormale leverfunktionstests til kliniske manifestationer, såsom hepatitis og gulsot; veno-okklusiv sygdom efter højdosis-behandling |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Alopeci ved høje doser |
| Almindelig | Alopeci ved konventionelle doser |
| Sjælden | Makulopapuløs udslæt og pruritus (se Immunsystemet) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv2 | Meget almindelig | Muskelatrofi, muskelfibrose, myalgi, forhøjet kreatininphosphokinase i blodet |
| Almindelig | Muskellogesyndrom |
| Ikke kendt | Muskelnekrose, rhabdomyolyse |
| Nyrer og urinveje | Almindelig | Forhøjelse af urinstof i blodet3 |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke kendt | Azoospermi, amenoré |
| Vaskulære sygdomme4 | Ikke kendt | Dyb venetrombose og lungeemboli |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | subjektiv og forbigående følelse af varme og/eller snurren |

1 Der er blevet indberettet om ikke almindelige allergiske reaktioner over for melphalan såsom nældefeber, ødem, hududslæt og anafylaktisk shock efter første eller efterfølgende dosering, særligt efter intravenøs indgivelse. Der er også blevet indberettet om sjældent hjertestop i forbindelse med sådanne hændelser.

2 Kun med melphalan-infusion efter isoleret perfusion af ekstremitet

3 Der er blevet set midlertidig, signifikant forhøjelse af urinstof i blodet i de tidlige stadier af melphalanbehandling hos myelompatienter med nyreskade

4 De klinisk vigtige bivirkninger forbundet med brugen af melphalan i kombination med thalidomid og prednison eller dexamethason og i mindre udstrækning melphalan med lenalidomid og prednison inkluderer: 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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk.

**4.9 Overdosering**

Symptomer og tegn

Virkninger i mave-tarm-kanalen, herunder kvalme, opkastninger og diarré, er de mest sandsynlige tegn på akut, oral overdosering. De øjeblikkelige virkninger af en akut, intravenøs overdosering er kvalme og opkastninger. Der er også blevet indberettet om skade på mave-tarm-kanalens slimhinde og diarré, undertiden hæmorrhagisk. Den væsentligste toksiske virkning er knoglemarvssuppression, der fører til leukopeni, trombocytopeni og anæmi.

Behandling

Der skal om nødvendigt påbegyndes generelle understøttende foranstaltninger, sammen med relevante blod- og blodpladetransfusioner, og hospitalsindlæggelse skal overvejes. Antibiotikum dækker anvendelsen af hæmatologiske vækstfaktorer.

Der er ingen specifik modgift. Blodbilledet skal overvåges nøje i mindst fire uger efter overdosering, indtil der er evidens for restituering.

**4.10 Udlevering**

BEGR – Kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunomodulerende midler, alkylerende midler, kvælstofssennepsgasanaloger,

ATC-kode: L 01 AA 03.

Virkningsmekanisme

Melphalan er et bifunktionelt alkylerende middel. Dannelsen af carbonium-mellemprodukter fra hver af de to bis-2-chloroethylgrupper muliggør alkylering gennem covalent binding med guanins 7. kvælstof på DNA, som tværbinder de to DNA-strenge, hvorved cellereplikation forhindres.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorption af oral melphalan er meget varierende, både hvad angår tidspunktet for første forekomst af lægemidlet i plasma og peak-plasma-koncentrationen.

I studier af melphalans absolutte biotilgængelighed lå den absolutte middel-biotilgængelighed på mellem 56 og 85 %.

Intravenøs indgivelse kan anvendes for at undgå variationer i absorption forbundet med myeloablativ behandling.

Fordeling

Melphalan er moderat bundet til plasmaproteiner med en indberettet procentbinding, der ligger på mellem 69 % til 78 %. Der er evidens for, at proteinbindingen er lineær i området af plasmakoncentrationer, der normalt opnås i behandling med standarddoser, men at bindingen kan blive koncentrationsafhængig ved de koncentrationer, der ses ved højdosisbehandling med høje doser. Serumalbumin er det vigtigste bindingsprotein, der udgør omkring 55 til 60 % af bindingen, og 20 % er bundet til α1‑syreglycoprotein. Melaphalan-bindingsstudier har desuden påvist eksistensen af en irreversibel komponent, der kan tilskrives alkyleringsreaktionen med plasmaproteiner.

Efter indgivelse af en to-minutters infusion af doser på mellem 5 til 23 mg/m2 legemsoverflade (ca. 0,1 til 0,6 mg/kg legemsvægt) til 10 patienter med ovariecancer eller myelomatose, var middelfordelingsvolumenerne ved steady state og centrallegemet henholdsvis 29,1 ± 13,6 l og 12,2 ± 6,5 l.

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

Melphalan viser begrænset penetration af blod-hjerne-barrieren. Adskillige investigatorer har testet cerebrospinalvæsken og ikke fundet noget lægemiddel, der kan måles. Der blev observeret lave koncentrationer (~10 % af plasmaets) hos børn i et enkelt højdosisstudie.

Biotransformation

*In vivo*- og *in vitro*-data indikerer, at spontan nedbrydelse frem for en enzymatisk metabolisme er den væsentligste determinant for lægemidlets halveringstid hos mennesket.

Elimination

Hos 13 patienter, der fik melphalan oralt ved 0,6 mg/kg legemsvægt, var plasmaets middelterminale eliminationshalveringstid 90 ± 57 min, hvor 11 % af lægemidlet blev genfundet i urinen i løbet af 24 t.

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 injektion af melphalan, blev der registreret monohydroxymelphalan og dihydroxymelphalan i patientens plasma, der nåede peakniveauer på henholdsvis ca. 60 min og 105 min. Der blev set en lignende halveringstid på 126 ± 6 min, da melphalan blev tilsat til patienternes serum *in vitro* (37 °C), hvilket indikerer, at spontan nedbrydelse frem for en enzymatisk metabolisme kan være den væsentligste determinant for lægemidlets halveringstid hos mennesket.

Efter indgivelse af en to-minutters infusion af doser på mellem 5 til 23 mg/m2 legemsoverflade (ca. 0,1 til 0,6 mg/kg legemsvægt) til 10 patienter med ovariecancer eller myelomatose, var de samlede første og terminale halveringstider henholdsvis 8,1 ± 6,6 min og 76,9 ± 40,7 min. Der blev registreret en middel-clearance på 342,7 ± 96,8 ml/min.

Hos 15 børn og 11 voksne, der fik højdosis-melphalan intravenøst (140 mg/m2 legemsoverflade) med forceret diurese, fandt man, at middelværdien for første og terminale halveringstider var henholdsvis 6,5 ± 3,6 min og 41,4 ± 16,5 min. Middelværdien for første og terminale halveringstider på henholdsvis 8,8 ± 6,6 min og 73,1 ± 45,9 blev registreret hos 28 patienter med forskellige maligniteter, der fik doser på mellem 70 og 200 mg/m2 legemsoverflade som en 2- til 20-minutters infusion. Middel-clearance var 564,6 ± 159,1 ml/min.

Efter hypertermisk (39 °C) perfusion af den nedre ekstremitet med 1,75 mg/kg legemsvægt, blev middelværdien for første og terminale halveringstider på henholdsvis 3,6 ± 1,5 min og 46,5 ± 17,2 min registreret hos 11 patients med fremskreden, malignt melanom. Der blev registreret en middel-clearance på 55,0 ± 9,4 ml/min.

Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Ældre*

Der er ikke blevet påvist nogen korrelation mellem alder og melphalan-clearance eller med melphalans terminale eliminationshalveringstid (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Mutagenicitet

Melphalan er et cytostatisk middel, og mutagenicitet er derfor ikke blevet undersøgt grundigt i prækliniske studier. Melphalan var mutagen in vivo og forårsagede kromosomale afvigelser. Kliniske oplysninger om potentiel toksicitet af melphalan findes i pkt. 4.4 og 4.6.

Reproduktionstoksicitet og fertilitet

Melphalan var teratogent hos rotter efter eksponering med en enkelt dosis i reproduktionstoksicitetsundersøgelser. I repeterende toksicitetsundersøgelser med gentagen dosering var melphalan toksisk mod mødre og inducerede medfødte misdannelser, intra-uterus død, væksthæmning og forstyrret udvikling.

En enkelt dosis melphalan hos hanmus inducerede cytotoksicitet og kromosomale afvigelser i sædceller. Hos hunmus blev der observeret en reduktion i kuldstørrelse. Efter restitution blev kuldstørrelse også reduceret over tid, hvilket var relateret til et reduceret antal follikler.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Pulver

Saltsyre

Povidon

Solvens

Vand til injektionsvæsker

Natriumcitrat

Propylenglycol

Vandfri ethanol

**6.2 Uforligeligheder**

Melphalan "SUN" er ikke kompatibelt med infusionsopløsninger, der indeholder glucose, og det anbefales, at der KUN anvendes 0,9 % w/v natriumchlorid injektionsvæske.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 1 timer ved stuetemperatur. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er opbevaringstider og opbevaringsbetingelser inden anvendelse brugerens ansvar. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke opbevares i køleskab.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pulver

Klart hætteglas med bromobutyl gummiprop og plast "flip-off"-aluminiumforsegling.

Pakning: Et hætteglas indeholdende 50 mg melphalan.

Solvens

Klart hætteglas med bromobutyl gummiprop og plast "flip-off"-aluminiumforsegling.

Pakning: Et hætteglas indeholdende 10 ml solvens.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

**Sikker håndtering af Melphalan "SUN":**

Melphalan "SUN" skal klargøres til administration af en uddannet professionel, som er bekendt med dets egenskaber og krav til sikker håndtering. Se de lokale cytotoksiske retningslinjer, inden du begynder. Se afsnit 4.2 for anvisninger til administration.

Melphalan "SUN" skal klargøres til brug i den aseptiske enhed på et apotek, som er udstyret med et passende vertikalt skab til laminære strømninger. Hvis der ikke findes en sådan facilitet, kan der anvendes et specialdesignet siderum på en afdeling eller en klinik.

**Personale, som klargør eller håndterer Melphalan "SUN", skal bære følgende beskyttelsesbeklædning:**

Engangshandsker i kirurgisk latex eller polyvinylchlorid af en passende kvalitet (gummihandsker er ikke tilstrækkelige).

Kirurgisk ansigtsmaske af passende kvalitet.

Beskyttelsesbriller eller briller, som skal vaskes grundigt med vand efter brug.

Engangsforklæde.

På en aseptisk facilitet kræves der anden passende beklædning.

Ethvert spild skal opsamles øjeblikkeligt (af personale, som bærer passende beskyttelsesbeklædning) ved at tørre af med en fugtig engangskøkkenrulle, som skal lægges i en pose til affald af høj risiko efter brug og bortskaffes iht. den relevante, lokale lovgivning. Forurenede overflader skal vaskes med rigelige mængder vand.

Hvis Melphalan "SUN"-opløsningen kommer i kontakt med huden, skal du omgående vaske grundigt med sæbe og masser af koldt vand. I sådanne tilfælde kan det være klogt at kontakte en læge.

I tilfælde af kontakt med øjnene skal du OMGÅENDE skylle med en øjenskyllevæske med natriumchlorid og straks kontakte en læge. Hvis der ikke er natriumchloridopløsning til rådighed, kan der bruges store mængder vand.

Kvindeligt personale, som er gravid, eller som forsøger at blive gravid, bør ikke håndtere Melphalan "SUN".

**Klargøring af Melphalan "SUN"-opløsning:**

Melphalan "SUN" skal klargøres ved 25 °C ved at rekonstituere det frysetørrede pulver/den frysetørrede kage med den medfølgende solvens.

Rekonstitution

Det er vigtigt, at både det frysetørrede pulver/den frysetørrede kage og den medfølgende solvens har stuetemperatur, inden rekonstitutionen indledes. Opvarmning af solvensen i hånden kan hjælpe rekonstitutionen. 10 ml af solvensen skal hurtigt tilsættes som en enkelt mængde i hætteglasset, der indeholder det frysetørrede pulver, og omgående rystes kraftigt (i ca. 1 minut), indtil der opnås en klar opløsning uden synlige partikler. Hvert hætteglas skal fortyndes enkeltvist på denne måde. Den resulterende opløsning indeholder hvad der svarer til 5 mg pr. ml vandfri melphalan og har en pH på ca. 6,5.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Hætteglassets størrelse | Mængde af solvens, der skal tilsættes hætteglasset | Omtrentlig, tilgængelig mængde | Nominel koncentration pr. ml |
| 50 mg | 10 ml | 10 ml | 5 mg/ml |

Melphalan "SUN"-opløsningen har begrænset stabilitet og skal klargøres umiddelbart inden brug.

Den fortyndede opløsning må ikke afkøles, da det vil skabe bundfald.

Blanding

Træk omgående rekonstitueret opløsning tilbage, som har en koncentration på 5 mg/ml vandfri melphalan fra det rekonstituerede hætteglas, og tilføj ved hjælp af en ny 10 ml sprøjte i infusionsposen, som indeholder 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske. Bland den fortyndede opløsning grundigt ved at rotere den i hånden for at opnå en nominel koncentration på 0,45 mg/ml vandfri melphalan.

Når melphalan fortyndes yderligere i en infusionsvæske, har det reduceret stabilitet og nedbrydningshastigheden øges, når temperaturen stiger. Hvis melphalan indgives ved en temperatur på ca. 25 °C, må den samlede tid fra klargøringen af injektionsvæsken til infusionens færdiggørelse ikke overstige 1,5 timer.

Melphalan er ikke forenelig med infusionsopløsninger, som indeholder glucose, og det anbefales, at der kun anvendes natriumchlorid 0,9 % injektionsvæske.

Hvis der viser sig synlig uklarhed eller krystallisering i rekonstituerede eller fortyndede opløsninger, skal præparatet kasseres.

Bortskaffelse

En opløsning, der ikke er brugt efter en time, skal kasseres iht. standardretningslinjerne for håndtering og bortskaffelse af cytotoksiske lægemidler.

Bortskaffelse af skarpe genstande som f.eks. nåle, sprøjter, administrationssæt og ampuller skal ske i stive beholdere mærket med en passende forsegling med advarsel om fare. Personale, som er inddraget i bortskaffelse, skal være vidende om de forsigtighedsregler, der skal overholdes, og materialet, som skal tilintetgøres ved forbrænding, hvis det er relevant.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63465

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. marts 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. oktober 2023