**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

# ονομαΣΙΑ του φαρμακευτικου προιοντοσ

Melphalan Tillomed 50 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/διαλύματος προς έγχυση

# ποιοτικη και ποσοτικη συνθεση

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει υδροχλωρική μελφαλάνη ισοδύναμη με 50 mg μελφαλάνης

Κάθε φιαλίδιο διαλύτη περιέχει 10 ml διαλύτη

Κάθε ml ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 5 mg μελφαλάνης

Έκδοχα με γνωστη δραση:

Κάθε φιαλίδιο διαλύτη περιέχει 0,4243 g αιθανόλης και 6,2148 g προπυλενογλυκόλης

Κάθε φιαλίδιο διαλύτη περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο (10 ml) σαν συστατικό των εκδόχων, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου»

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

# Φαρμακοτεχνικη μορφη

Κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/διαλύματος προς έγχυση

Κόνις: λευκή έως ωχροκίτρινη λυοφιλοποιημένη κόνις

Διαλύτης: διαυγές άχρωμο διάλυμα

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ πληροφοριεσ

## Θεραπευτικές ενδείξεις

* Το Melphalan Tillomed στη συμβατική ενδοφλέβια δόση, ενδείκνυται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος και του καρκίνου των ωοθηκών.
* Το Melphalan Tillomed σε υψηλή ενδοφλέβια δόση, ενδείκνυται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, με ή χωρίς μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και του παιδιατρικού νευροβλαστώματος.
* Το Melphalan χορηγημένο μέσω περιφερειακής αρτηριακής έγχυσης, ενδείκνυται για τη θεραπεία εντοπισμένου κακόηθους μελανώματος των άκρων και εντοπισμένου σαρκώματος μαλακών μορίων των άκρων.

Στις παραπάνω ενδείξεις, η μελφαλάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

## Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η παρεντερική χορήγηση:

Το Melphalan Tillomed πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ειδικό ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της κακοήθους νόσου.

Επειδή η μελφαλάνη είναι ένας μυελοκατασταλτικός παράγοντας, είναι απαραίτητο να διεξάγεται ανάλυση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να είναι αναγκαία η διακοπή της δόσης ή η ρύθμιση αυτής. Η χρήση της μελφαλάνης πρέπει να γίνεται μόνο με προσεκτικό αιματολογικό έλεγχο. Εάν ο αριθμός των λευκοκυττάρων ή αιμοπεταλίων μειωθεί ασυνήθιστα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Melphalan Tillomed είναι για ενδοφλέβια χρήση και μέσω περιφερειακής αρτηριακής έγχυσης μόνο. Το Melphalan Tillomed δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς διάσωση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων σε δόσεις άνω των 140 mg / m2.

*Πολλαπλούν μυέλωμα:* το Melphalan Tillomed χορηγείται σε διαλείπουσα βάση μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η χορήγηση πρεδνιζόνης έχει επίσης συμπεριληφθεί σε μια σειρά από θεραπευτικά σχήματα.

Όταν χρησιμοποιείται μόνο του, ένα τυπικό ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα μελφαλάνης είναι 0,4 mg/kg σωματικού βάρους (16 mg/m2 επιφάνειας σώματος) επαναλαμβανόμενο σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα (π.χ. μία φορά κάθε 4 εβδομάδες), υπό την προϋπόθεση ότι έχει υπάρξει ανάκτηση της περιφερικής ανάλυσης αίματος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Σχήματα υψηλών δόσεων γενικά σχετίζονται με εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις μεταξύ 100 και 200 mg/ m2 επιφάνειαςσώματος (περίπου 2,5 έως 5,0 mg/kg σωματικού βάρους), αλλά διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων καθίσταται απαραίτητη μετά από δόσεις που υπερβαίνουν τα 140 mg/m2 επιφάνειας σώματος. Συνιστάται επίσης η ενυδάτωση και η αναγκαστική διούρηση.

*Αδενοκαρκίνωμα ωοθηκών:* Όταν χρησιμοποιείται ενδοφλεβίως μόνο του, έχει συχνά χρησιμοποιηθεί σε δόση 1 mg/kg σωματικού βάρους (περίπου 40 mg/m2 επιφανείας σώματος) και χορηγείται ανά διαστήματα 4 εβδομάδων.

Όταν συνδυάζεται με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, έχουν χρησιμοποιηθεί ενδοφλέβιες δόσεις μεταξύ 0,3 και 0,4 mg/kg σωματικού βάρους (12 έως 16 mg/m2 επιφάνειας σώματος) ανά διαστήματα 4 έως 6 εβδομάδων.

*Προχωρημένο νευροβλάστωμα:* Δόσεις μεταξύ 100 και 240 mg / m2 επιφάνειας σώματος (κάποιες φορές διαιρούμενο ισόποσα για 3 διαδοχικές ημέρες) μαζί με διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, έχουν χρησιμοποιηθεί είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή / και άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

*Κακόηθες μελάνωμα:* Υπερθερμική περιφερειακή έγχυση με μελφαλάνη έχει χρησιμοποιηθεί ως ανοσοενισχυτικό σε χειρουργική επέμβαση πρώιμου κακοήθους μελανώματος και ως παρηγορητική θεραπεία για προχωρημένη αλλά εντοπισμένη νόσο. Λεπτομέρειες της τεχνικής έγχυσης και δόσης θα πρέπει να αναζητούνται στην επιστημονική βιβλιογραφία. Ένα τυπικό εύρος δόσης εγχύσεων για τα άνω άκρα είναι 0,6-1,0 mg / kg σωματικού βάρους και για εγχύσεις κάτω άκρων είναι 0,8-1,5 mg / kg σωματικού βάρους.

*Σάρκωμα μαλακών μορίων:* Υπερθερμική περιφερειακή έγχυση με μελφαλάνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση όλων των σταδίων των εντοπισμένων σαρκωμάτων μαλακών μορίων, συνήθως σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση. Ένα τυπικό εύρος δόσης για εγχύσεις άνω άκρων είναι 0,6-1,0 mg / kg σωματικού βάρους και για εγχύσεις κάτω άκρων είναι 1-1.4 mg / kg σωματικού βάρους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Melphalan Tillomed στη συμβατική δόση, σπάνια ενδείκνυται σε παιδιατρικό πληθυσμό και κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη δόση δεν μπορούν να αναφερθούν.

Υψηλή δόση μελφαλάνης, σε συνδυασμό με διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, έχει χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικό νευροβλάστωμα και οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη δόση, με βάση το εμβαδόν της επιφάνειας του σώματος, όπως στους ενήλικες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Ηλικιωμένοι

Αν και η μελφαλάνη χρησιμοποιείται συχνά σε συμβατική δόση στους ηλικιωμένους, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που να σχετίζονται με τη χορήγησή της σε αυτή την υποομάδα των ασθενών.

Η εμπειρία με τη χρήση υψηλών δόσεων μελφαλάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διασφάλιση ικανοποιητικής κατάστασης του οργανισμού και λειτουργίας των οργάνων, πριν από τη χορήγηση υψηλής δόσης μελφαλάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση του Melphalan Tillomed αν και μεταβλητή, μπορεί να μειωθεί σε νεφρική δυσλειτουργία.

Όταν το Melphalan Tillomed χρησιμοποιείται σε συμβατική ενδοφλέβια δόση (16-40 mg / m2 επιφανείας σώματος), συνιστάται η αρχική δόση να είναι μειωμένη κατά 50% και η επακόλουθη δόση να καθορίζεται ανάλογα με το βαθμό της αιματολογικής καταστολής.

Σε υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις, του Melphalan Tillomed (100 έως 240 mg / m2 επιφανείας σώματος), η ανάγκη μείωσης της δόσης εξαρτάται από το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας, της επανα-έγχυσης των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, και της θεραπευτικής ανάγκης. Το Melphalan Tillomed δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς διάσωση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων σε δόσεις άνω των 140 mg / m2.

Ως οδηγός, για τη θεραπεία υψηλής δόσης Melphalan Tillomed χωρίς διάσωση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml / min) μία μείωση της δόσης κατά 50% είναι συνήθης. Υψηλή δόση Melphalan Tillomed (άνω 140 mg / m2) χωρίς διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με πιο σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Υψηλή δόση Melphalan Tillomed με διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία ακόμα και σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση σε τελικού σταδίου νεφρική έκπτωση. Θα πρέπει να γίνεται αναφορά στη σχετική βιβλιογραφία για λεπτομέρειες.

Τρόπος Χορήγησης

Για ενδοφλέβια χορήγηση, συνιστάται το Melphalan Tillomed να ενίεται αργά σε ένα ταχέως τρεχούμενο διάλυμα έγχυσης μέσω μιας θυρίδας έγχυσης.

Το Melphalan Tillomed δεν είναι συμβατό με διαλύματα έγχυσης που περιέχουν δεξτρόζη και συνίσταται μόνο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg / ml (0,9%) να χρησιμοποιείται για έγχυση. Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

Όταν αραιώνεται περαιτέρω σε ένα διάλυμα έγχυσης, το Melphalan Tillomed έχει μειωμένη σταθερότητα και ο ρυθμός αποδόμησης αυξάνεται ραγδαία με την άνοδο της θερμοκρασίας. Εάν εγχέεται το Melphalan Tillomed σε θερμοκρασία δωματίου περίπου 25°C, ο συνολικός χρόνος από την παρασκευή του ενέσιμου διαλύματος μέχρι την ολοκλήρωση της έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 1,5 ώρες.

Σε περίπτωση που τα ανασυσταθέντα ή αραιωμένα διαλύματα είναι θολά ή παρουσιάζουν κρυστάλλους θα πρέπει να απορρίπτονται

Απαιτείται προσοχή ώστε να αποφευχθεί πιθανή εξαγγείωση του Melphalan Tillomed και σε περιπτώσεις κακής περιφερικής φλεβικής πρόσβασης, θα πρέπει να χορηγηθεί μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Εάν υψηλή δόση του Melphalan Tillomed χορηγείται σε αυτόλογη ή μη μεταμόσχευση μυελού των οστών, συνίσταται η χορήγηση μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Για την περιφερειακή αρτηριακή έγχυση, θα πρέπει να γίνεται αναφορά στη βιβλιογραφία για την αναλυτική μεθοδολογία.

## Αντενδείξεις

* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
* Σοβαρή μυελοκαταστολή (λευκοκύτταρα <2000 / mm³, θρομβοκύτταρα <50.000 / mm³).
* Το Melphalan Tillomed δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου (βλέπε παράγραφο 4.6).
* Θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6)

## Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Melphalan Tillomed είναι ένα κυτταροτοξικό φάρμακο που εμπίπτει στη γενική κλάση των αλκυλιωτικών πραγόντων. Θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση κακοήθους νόσου, με αυτούς τους παράγοντες. Όπως και με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες υψηλών δόσεων, θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου.

Η ανοσοποίηση με εμβόλιο ζώντος οργανισμού έχει την δυνατότητα να προκαλέσει λοίμωξη σε ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές. Ως εκ τούτου, οι εμβολιασμοί με εμβόλια ζώντων οργανισμών δεν συνιστώνται.

Το ενέσιμο διάλυμα του Melphalan Tillomed μπορεί να προκαλέσει βλάβη του ιστού, τοπικά, αν συμβεί εξαγγείωση. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να ενίεται απευθείας σε περιφερειακή φλέβα. Συνιστάται, το ενέσιμο διάλυμα του Melphalan Tillomed να ενίεται αργά σε μια ταχέως τρεχούμενη ενδοφλέβια έγχυση μέσω μιας θυρίδας έγχυσης ή μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Λόγω του πιθανού κινδύνου και της υποστηρικτικής φροντίδας που απαιτείται, η χορήγηση υψηλών δόσεων του ενέσιμου Melphalan Tillomed θα πρέπει να διεξάγεται σε ειδικά κέντρα με τον κατάλληλο εξοπλισμό και από έμπειρους κλινικούς ιατρούς.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση Melphalan Tillomed θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων και προϊόντων αίματος, όπως απαιτείται.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διασφάλιση ικανοποιητικής κατάστασης του οργανισμού και λειτουργίας των οργάνων πριν τη χορήγηση υψηλών δόσεων ενέσιμου Melphalan Tillomed Το ενέσιμο Melphalan Tillomed δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς διάσωση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων σε δόσεις άνω των 140 mg / m2.

Αιματολογικές διαταραχές

Εφόσον το Melphalan Tillomed είναι ένας ισχυρός μυελοκατασταλτικός παράγοντας, είναι σημαντικό να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος, για να αποφευχθεί η πιθανότητα υπερβολικής μυελοκαταστολής και ο κίνδυνος μη αναστρέψιμης απλασίας του μυελού των οστών. Οι τιμές των μετρήσεων του αίματος μπορεί να συνεχίσουν να μειώνονται μετά τη διακοπή της θεραπείας, έτσι με την πρώτη ένδειξη μιας ασυνήθιστα μεγάλης πτώσης των λευκοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Το Melphalan Tillomed πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε πρόσφατη ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία λόγω της αυξημένης τοξικότητας στο μυελό των οστών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση του Melphalan Tillomed μπορεί να είναι μειωμένη σε αθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που επίσης παρουσιάζουν ουραιμική καταστολή του μυελού. Μείωση της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη (βλ. Παράγραφο 4.2). Βλέπε παράγραφο 4.8 για την αύξηση της ουρίας στο αίμα.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι τιμές γλουταμικού στο αίμα μπορεί να αυξηθούν προσωρινά υπό θεραπεία μελφαλάνης και ενδεχομένως να προκαλέσει καταστολή του μυελού των οστών. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς, τα επίπεδα σακχάρου του αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για τα παιδιά. Δοσολογικές συστάσεις δεν μπορούν να δοθούν (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS)

Το Melphalan Tillomed μπορεί να προκαλέσει λευχαιμία ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς μετά από μακρά θεραπεία συνδυασμού με ακτινοθεραπεία.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο κίνδυνος λευχαιμίας (AML και MDS) θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του ενδεχόμενου θεραπευτικού οφέλους όταν γίνεται χρήση της μελφαλάνης σε συνδυασμό με θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι γιατροί πρέπει να εξετάσουν προσεκτικά τους ασθενείς στα πλαίσια των συνήθων διαδικασιών μέτρησης για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου και, εάν είναι απαραίτητο, να ξεκινήσει η θεραπεία.

Σε ασθενείς με καρκίνωμα των ωοθηκών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της μελφαλάνης, η οξεία λευχαιμία αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με μια ομάδα θεραπείας που δεν έλαβε τέτοιες ουσίες.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με άλλα συστατικά, κ.λπ.

Το έτοιμο-προς-χρήση πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος για ένεση ή έγχυση περιέχει 5% κατ’ όγκο αιθανόλη, δηλαδή έως 424,3 mg ανά δόση ισοδύναμη προς 4,79 ml μπύρας ή 1,99 ml κρασιού ανά δόση.

Για τους ασθενείς εθισμένους στο αλκοόλ, η ποσότητα αυτή μπορεί να είναι επιβλαβής για την υγεία.

Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Η περιεκτικότητα αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μεταβάλλει τις επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Η περιεκτικότητα αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και τη δυνατότητα να χρησιμοποιούν μηχανήματα (βλέπε παράγραφο 4.7).

Το φάρμακο περιέχει το έκδοχο προπυλενογλυκόλη το οποίο μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια της αλκοόλης. Σε περίπτωση υπερευαισθησίας στην ουσία αυτή η χορήγηση αντενδείκνυται.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εμβολιασμοί με ζώντες οργανισμούς, δεν συνιστώνται σε ανοσοκατασταλμένα άτομα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ναλιδιξικό οξύ μαζί με υψηλής δόσης ενδοφλέβιας μελφαλάνης προκάλεσε θανάτους σε παιδιά λόγω αιμορραγικής εντεροκολίτιδας.

Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία έχει αναφερθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβια μελφαλάνη και οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν κυκλοσπορίνη για την πρόληψη της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή.

## Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Όπως συμβαίνει με όλες τις χημειοθεραπείες που περιέχουν κυτταροστατικά, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης όταν ένας από τους δύο συντρόφους λαμβάνει Melphalan Tillomed. Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να αναζητηθεί συμβουλή από γενετιστή.

Το Melphalan Tillomed έχει μεταλλαξιογόνο επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου. Το Melphalan Tillomed δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Σε περίπτωση ζωτικής σημασίας για εγκύο ασθενή, θα πρέπει να δοθούν ιατρικές συμβουλές σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο στο παιδί που συνδέεται με τη θεραπεία.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Melphalan Tillomed

Γονιμότητα

Το Melphalan Tillomed προκαλεί καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αποτέλεσμα την αμηνόρροια σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών.

Το Melphalan Tillomed έχει μεταλλαξιογόνο δράση σε ζώα, Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το φάρμακο, παρατηρήθηκαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ως εκ τούτου, οι άντρες συνιστάται να μην τεκνοποιούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μελφαλάνη και έως 6 μήνες μετά, και να αναζητήσουν συμβουλές σχετικά με την αποθήκευση σπέρματος πριν την έναρξη της θεραπείας, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας που προκαλείται από τη θεραπεία. (Βλέπε παράγραφο 5.3)

Υπάρχουν στοιχεία από ορισμένες μελέτες σε ζώα όπου το Melphalan Tillomed μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες στη σπερματογένεση. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι το Melphalan Tillomed μπορεί να προκαλέσει προσωρινή ή μόνιμη στειρότητα σε άνδρες ασθενείς.

## Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα και τη δυνατότητα χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και την ικανότητα χειρισμού μηχανών.

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

Για αυτό το προϊόν δεν υπάρχει σύγχρονη κλινική τεκμηρίωση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποστήριξη για τον καθορισμό της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να διαφέρουν ως προς τη συχνότητα εμφάνισης τους, ανάλογα με την ένδειξη και τη ληφθείσα δόση και επίσης από το αν έχει συγχορηγηθεί με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και κατηγορίας συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1 / 10), συχνές (≥1 / 100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1 / 1.000 έως <1/100), σπάνιες ≥ 1 / 10.000 έως <1 / 1.000), πολύ σπάνιες (<1 / 10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| ***Kατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA*** | **Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)  | Συχνές | Οξεία λευχαιμία (βλέπε επίσης παράγραφο 5.3) μπορεί να συμβεί μετά από μια γενικά μακρά λανθάνουσα περίοδο, ιδιαίτερα σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας μετά από παρατεταμένη θεραπεία συνδυασμού και ακτινοθεραπεία |
|  | Μη γνωστές | Οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Πολύ συχνές | Καταστολή του μυελού των οστών, η οποία εκδηλώνεται ως λευκοκυτταροπενία, θρομβοπενία και αναιμία. |
|  | Σπάνιες | Αιμολυτική ΑναιμίαΔεδομένου ότι η μελφαλάνη είναι ένας ισχυρός μυελοκατασταλτικός παράγοντας, η προσεκτική παρακολούθηση των τιμών του αίματος είναι επιτακτική ώστε να αποφευχθεί η υπερβολική καταστολή του μυελού των οστών και ο κίνδυνος μη αναστρέψιμης απλασίας του μυελού των οστών. Δεδομένου ότι οι τιμές του αίματος μπορούν να συνεχίσουν να μειώνονται ακόμη και μετά τον τερματισμό της θεραπείας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη ένδειξη μιας ασυνήθιστα σοβαρής μείωσης των τιμών των λευκοκυττάρων ή αιμοπεταλίων. |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Σπάνιες | Αλλεργικές αντιδράσεις (βλέπε επίσης διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού ).Αλλεργικές αντιδράσεις όπως κνίδωση, οίδημα, εξανθήματα, και αναφυλακτικό σοκ παρουσιάζονται στην αρχική θεραπεία και στην παρακολούθηση μετά τη θεραπεία, ιδιαίτερα στην περίπτωση της ενδοφλέβιας θεραπείας με μελφαλάνη. Καρδιακή ανακοπή έχει αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις σε σχέση με τις αλλεργικές αντιδράσεις. |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Σπάνιες | Διάμεση πνευμονία και πνευμονική ίνωση (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων). |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού  | Πολύ συχνές | Γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, διάρροια και έμετος, στοματίτιδα σε υψηλές δόσεις. |
|  | Σπάνιες | Στοματίτιδα με συμβατική δόση.Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας, εμέτου και στοματίτιδας περιοριζει τη δόση σε υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις μελφαλάνης σε συνδυασμό με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η προκαταρκτική θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα του επαγόμενου από μελφαλάνη- γαστρεντερικού τραυματισμού (πρέπει να γίνεται αναφορά στη βιβλιογραφία για λεπτομέρειες). |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Σπάνιες | Ηπατική δυσλειτουργία από παθολογική ηπατική λειτουργία με κλινικές εκδηλώσεις, όπως ηπατίτιδα και ίκτερος. Αποφράξεις ηπατικής φλέβας μετά από θεραπεία υψηλής δόσης. |
| Διαταραχές του δέρματος και υποδόριου ιστού | Πολύ συχνές | Τριχόπτωση με υψηλή δόση. |
| Συχνές | Τριχόπτωση σε συμβατική δόση |
| Σπάνιες | Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και κνησμός (βλέπε επίσης διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος). |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού(Μετά από παρεντερική χορήγηση για την περιφερειακή αιμάτωση των άκρων) | Πολύ συχνές | Μυϊκή ατροφία, μυϊκή ίνωση, μυαλγία, αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης στο αίμα. |
|  | Συχνές | Σύνδρομο διαμερισμάτος |
|  | Μη γνωστές | Μυϊκή νέκρωση, ραβδομυόλυση. |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Συχνές | Παροδικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα ουρίας στο αίμα υπό θεραπεία μελφαλάνης κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα και νεφρική δυσλειτουργία. |
| Αναπαραγωγικό Σύστημα και διαταραχές του μαστού  | Συχνές | Αζωοσπερμία και αμηνόρροια (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Πολύ συχνές | Υποκειμενική και παροδική αίσθηση θερμότητας ή / και μυρμηκίαση μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων της μελφαλάνης μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα. |

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για την Ελλάδα στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> και για την Κύπρο στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY‑1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Τα άμεσα αποτελέσματα της οξείας ενδοφλέβιας υπερδοσολογίας είναι ναυτία και έμετος. Έχει αναφερθεί μετά από υπερδοσολογία βλάβη στο γαστρεντερικό βλεννογόνο καθώς επίσης και διάρροια, μερικές φορές αιμορραγική. Η κύρια τοξική επίδραση είναι η καταστολή του μυελού των οστών, που οδηγεί σε λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία και αναιμία.

Γενικά υποστηρικτικά μέτρα, σε συνδυασμό με την κατάλληλη μεταγγίση αίματος και αιμοπεταλίων, θα πρέπει να συσταθεί αν απαιτείται και να εξεταστεί το ενδεχόμενο νοσηλείας σε νοσοκομείο, αντιβιοτικής κάλυψης και χρήσης αιμοπιητικών αυξητικών παραγόντων.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Η αιματολογική εικόνα θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες μετά από υπερδοσολογία μέχρι να υπάρχουν ενδείξεις ανάκαμψης.

# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, Αντινεοπλασματικοί παράγοντες. Αλκυλιωτικοί παράγοντες. Ανάλογα του αζωθυπερίτη, κωδικός ATC: L01AA03

Η μελφαλάνη είναι ένας διλειτουργικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Ο σχηματισμός ενδιαμέσων καρβονικών ενώσεων από καθεμία από τις δύο δις-2-χλωροαιθυλ ομάδες επιτρέπει την αλκυλίωση μέσω ομοιοπολικού δεσμού με το 7-άζωτο της γουανίνης στο DNA, τον σχηματισμό διασταυρούμενων δεσμών των δύο αλυσίδων του DNA και αποτρέπει έτσι τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

## Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της από του στόματος μελφαλάνης είναι εξαιρετικά μεταβλητή σε σχέση τόσο με τον χρόνο μέχρι την πρώτη εμφάνιση του φαρμάκου στο πλάσμα όσο και με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα.

Σε μελέτες απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας της μελφαλάνης η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα κυμαινόταν από 56 έως 85%.

Η ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί, για να αποφευχθεί η μεταβλητότητα της απορρόφησης που σχετίζεται με τη μυελοεκκαθαριστική θεραπεία.

Κατανομή

Η μελφαλάνη συνδέεται σε μέτριο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με το ποσοστό σύνδεσης που αναφέρεται να κυμαίνεται από 69% έως 78%. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι γραμμική στο εύρος των συγκεντρώσεων στο πλάσμα που επιτυγχάνονται συνήθως με τη θεραπεία πρότυπης δόσης, αλλά ότι η σύνδεση μπορεί να καταστεί εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση στις συγκεντρώσεις που παρατηρούνται σε θεραπεία υψηλής δόσης. Η λευκωματίνη ορού είναι η κύρια πρωτεΐνη σύνδεσης, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 55 έως 60% της σύνδεσης, και το 20% είναι συνδεδεμένο με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Επιπλέον, μελέτες σύνδεσης της μελφαλάνης αποκάλυψαν την ύπαρξη ενός μη αναστρέψιμου συστατικού που αποδίδεται στην αντίδραση αλκυλίωσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μετά τη χορήγηση, με έγχυση δύο λεπτών, δόσεων που κυμαίνονται από 5 έως 23 mg/m2 επιφάνειας σώματος (περίπου 0,1 έως 0,6 mg/kg σωματικού βάρους) σε 10 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών ή πολλαπλό μυέλωμα, οι μέσοι όγκοι κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση και στο κεντρικό διαμέρισμα ήταν 29,1 ± 13,6 λίτρα και 12,2 ± 6,5 λίτρα, αντίστοιχα.

Σε 28 ασθενείς με διάφορες κακοήθειες, στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις μεταξύ 70 και 200 mg/m2 επιφάνειας σώματος, ως έγχυση 2- έως 20-λεπτών, οι μέσοι όγκοι κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση και στο κεντρικό διαμέρισμα ήταν, αντίστοιχα, 40,2 ± 18,3 λίτρα και 18,2 ± 11,7 λίτρα.

Η μελφαλάνη επιδεικνύει περιορισμένη διείσδυση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Αρκετοί ερευνητές πραγματοποίησαν δειγματοληψία εγκεφαλονωτιαίου υγρού και δεν βρήκαν μετρήσιμη φαρμάκου ποσότητα. Χαμηλές συγκεντρώσεις (~ 10% αυτής στο πλάσμα) παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη εφάπαξ υψηλής δόσης σε παιδιά.

Βιομετασχηματισμός

Τα δεδομένα in vivo και in vitro δεικνύουν ότι η αυθόρμητη αποδόμηση παρά ο ενζυμικός μεταβολισμός καθορίζει κατά το μέγιστο το χρόνο ημίσειας ζωής στον άνθρωπο.

Αποβολή

Σε 13 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε από του στόματος μελφαλάνη στα 0,6 mg/kg σωματικού βάρους, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής πλάσματος ήταν 90 ± 57 min με το 11% του φαρμάκου να ανακτάται στα ούρα κατά τη διάρκεια 24 ωρών.

Σε 8 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση εφόδου (bolous) 0,5 έως 0,6 mg/kg σωματικού βάρους, ο σύνθετος αρχικός και τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αναφέρθηκαν να είναι 7,7 ± 3,3 min και 108 ± 20,8 min, αντίστοιχα. Μετά την ένεση μελφαλάνης, η μονοϋδροξυμελφαλάνη και η διυδροξυμελφαλάνη ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα των ασθενών, με τα μέγιστα επίπεδα να επιτυγχάνονται σε περίπου 60 λεπτά και 105 λεπτά, αντίστοιχα. Ένας παρόμοιος χρόνος ημίσειας ζωής των 126 ± 6 min παρατηρήθηκε, όταν η μελφαλάνη προστέθηκε στον ορό των ασθενών *in vitro* (37°C), υποδηλώνοντας ότι η αυθόρμητη αποικοδόμηση μάλλον, παρά ο ενζυματικός μεταβολισμός, ενδέχεται να είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου στον άνθρωπο.

Μετά τη χορήγηση, με έγχυση δύο λεπτών, δόσεων που κυμαίνονται από 5 έως 23 mg/m2 επιφάνειας σώματος (περίπου 0,1 έως 0,6 mg/kg σωματικού βάρους) σε 10 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών ή πολλαπλό μυέλωμα, ο συγκεντρωτικός αρχικός και τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν, αντίστοιχα, 8,1 ± 6,6 λεπτά και 76,9 ± 40,7 λεπτά. Καταγράφηκε μια μέση κάθαρση των 342,7 ± 96,8 ml/min.

Σε 15 παιδιά και 11 ενήλικες, στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια υψηλή δόση μελφαλάνης (140 mg/m2 επιφάνειας σώματος), με εξαναγκασμένη διούρηση, ο μέσος αρχικός και τελικός χρόνος ημίσειας ζωής βρέθηκαν να είναι 6,5 ± 3,6 min και 41,4 ± 16,5 min, αντίστοιχα. Μέσος αρχικός και τελικός χρόνος ημίσειας ζωή των 8,8 ± 6,6 min και 73,1 ± 45,9 min, αντίστοιχα, καταγράφηκαν σε 28 ασθενείς με διάφορες κακοήθειες, στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις μεταξύ 70 και 200 mg/m2 επιφάνειας σώματος, ως έγχυση 2- έως 20- λεπτών. Η μέση κάθαρση ήταν 564,6 ± 159,1 ml/min.

Μετά από υπερθερμική (39°C) αιμάτωση του κάτω άκρου με 1,75 mg/kg σωματικού βάρους, μέσος αρχικός και τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των 3,6 ± 1,5 min και 46,5 ± 17,2 min, αντίστοιχα, καταγράφηκαν σε 11 ασθενείς με προχωρημένο κακοήθες μελάνωμα. Καταγράφηκε μια μέση κάθαρση των 55,0 ± 9,4 ml/min.

Ηλικιωμένοι

Δεν καταδείχθηκε κανένας συσχετισμός μεταξύ της ηλικίας και της κάθαρσης μελφαλάνης ή με τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της μελφαλάνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μελφαλάνης μπορεί να μειωθεί σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας.

## Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η θεραπεία με μελφαλάνη έχει συσχετισθεί με μια μείωση στη λειτουργία των ωοθηκών σε ασθενείς σε προεμμηνόπαυση. Αμηνόρροια ανέκυψε σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων. Από κάποια πειράματα σε ζώα, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η μελφαλάνη επηρεάζει τη σπερματογένεση. Συνεπώς, είναι πιθανό ότι η μελφαλάνη προκαλεί παροδική ή μόνιμη στειρότητα στους άνδρες ασθενείς.

Δεν υπάρχουν μελέτες για τερατογένεση. Ωστόσο, λόγω της μεταλλαξιογόνου δράσης και της δομικής ομοιότητας με άλλες αλκυλιωτικές ουσίες με τερατογόνο δράση, ο κίνδυνος δυσπλασιών στα παιδιά δεν μπορεί να αποκλειστεί, εάν ένας γονέας έχει λάβει θεραπεία με μελφαλάνη.

Μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση

Η μελφαλάνη είναι μεταλλαξιογόνος σε πειράματα σε ζώα. Σε ασθενείς που έλαβαν μελφαλάνη παρατηρήθηκαν χρωμοσωμικές εκτροπές.

Η μελφαλάνη κατέδειξε καρκινογόνο δράση σε πειράματα σε ζώα.

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Ποβιδόνη (K-τιμή: 10,2 έως 13,8)

Υδροχλωρικό οξύ, αραιό (για ρύθμιση του pH)

Διαλύτης

Νάτριο κιτρικό διυδρικό

Προπυλενογλυκόλη

Αιθανόλη 96 %

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

To Melphalan Tillomed δεν είναι συμβατό με διαλύματα έγχυσης που περιέχουν δεξτρόζη και συνιστάται να χρησιμοποιείται ΜΟΝΟ το διάλυμα χλωριούχου νάτριου 9 mg / ml (0,9%) για έγχυση.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

Μη ανασυσταμένη κόνις και διαλύτης: 2 χρόνια

Διάλυμα μετά την ανασύσταση: Μετά την ανασύσταση το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται. Το Melphalan Tillomed έχει περιορισμένο χρόνο ζωής και το ποσοστό της αποδόμησης αυξάνει ταχέως με την αύξηση της θερμοκρασία.

Ανασυσταθέν και περαιτέρω αραιωμένο διαλύμα προς έγχυση: Ο συνολικός χρόνος από την παρασκευή του ανασυσταμένου διαλύματος μέχρι την ολοκλήρωση της αραίωσης για έγχυση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη μία ώρα και τριάντα λεπτά.

## Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξη. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο χάρτινο περιέκτη για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την ανασύσταση και την αραίωση, βλέπε παράγραφο 6.3

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις: διαυγές, τύπου Ι, χυτό, γυάλινο φιαλίδιο σφραγισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο τύπου omniflex 3G και αποσπώμενο κάλυμμα αλουμινίου που φέρει πορτοκαλί χρώματος πώμα από πολυπροπυλένιο με ματ φινίρισμα.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο που περιέχει 50 mg μελφαλάνης

Διαλύτης: διαυγές, τύπου Ι, χυτό, γυάλινο φιαλίδιο σφραγισμένο με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου και αποσπώμενο κάλυμμα αλουμινίου που φέρει πορτοκαλί χρώματος πώμα από πολυπροπυλένιο με ματ φινίρισμα.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο που περιέχει 10 ml

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως και 1 φιαλίδιο διαλύτη.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Οι διαδικασίες για τον κατάλληλο χειρισμό και απόρριψη των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να τηρούνται:

* Οι εργαζόμενοι πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για την ανασύσταση του φαρμάκου.
* Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να εξαιρεθούν από το χειρισμό αυτού του φαρμάκου.
* Το προσωπικό θα πρέπει να φέρει κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία με μάσκες προσώπου, προστατευτικά γυαλιά και γάντια κατά την ανασύσταση του διαλύματος.
* Τυχόν αντικείμενα που χρησιμοποιούνται για χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων και των γαντιών, πρέπει να απορρίπτονται σε δοχεία απορριμμάτων για μολυσμένο υλικό ή σε δοχεία καύσης σε υψηλή θερμοκρασία. Τα υγρά απόβλητα μπορούν να απομακρύνονται με άφθονο νερό.

Σε περίπτωση τυχαίας επαφής του Melphalan Tillomed με τα μάτια, ξεπλύνετε αμέσως με υγρό ματιών χλωριούχου νατρίου ή άφθονο νερό και συμβουλευτείτε αμέσως έναν ιατρό. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε αμέσως τις πληγείσες περιοχές με σαπούνι και άφθονο κρύο νερό και συμβουλευτείτε αμέσως ένα ιατρό. Το διεσπαρμένο διάλυμα πρέπει να σκουπίζεται αμέσως με ένα υγρό απορροφητικό χαρτί, το οποίο πρέπει στη συνέχεια να απορρίπτεται με ασφάλεια. Οι μολυσμένες επιφάνειες πρέπει να πλένονται με άφθονο νερό.

Παρασκευή κόνεως και διαλύτη μελφαλάνης για ενέσιμο διάλυμα /διάλυμα προς έγχυση:

To Melphalan Tillomed πρέπει να παρασκευάζεται σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 25 ° C), με ανασύσταση της κόνεως με το διαλύτη που παρέχεται μαζί.

Είναι σημαντικό ότι τόσο η κόνις όσο και ο διαλύτης να είναι σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την έναρξη ανασύστασης. Τα 10 ml του διαλύτη θα πρέπει να προστεθούν γρήγορα, ως ενιαία ποσότητα μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει την κόνι, και να πραγματοποιηθεί αμέσως ζωηρή ανακίνηση (επί περίπου 1 λεπτό) μέχρις ότου να δημιουργηθεί ένα διαυγές διάλυμα, χωρίς ορατά σωματίδια. Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ανασυσταθεί με αυτόν τον τρόπο, ξεχωριστά. Το διάλυμα που προκύπτει περιέχει 5 mg ανά ml άνυδρης μελφαλάνης.

Το διάλυμα Melphalan Tillomed έχει περιορισμένη σταθερότητα και θα πρέπει να παρασκευάζεται αμέσως πριν από τη χρήση. Οποιαδήποτε υπόλειμμα μετά από 30 λεπτά θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες γραμμές για το χειρισμό και την απόρριψη των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Εάν το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση είναι θολό ή παρουσιάζει κρυστάλλους θα πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν υλικό φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις για τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

# 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tillomed Laboratories Ltd
3 Howard Road,
Eaton Socon, St Neots
Cambridgeshire
PE19 8ET
Ηνωμένο Βασίλειο

# 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

# 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ της ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

# 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ αναθεωρησησ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ