

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEMERHAN 50 mg Κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το DEMERHAN παρέχεται ως ενιαία συσκευασία που αποτελείται από ένα φιαλίδιο κόνεως που περιέχει υδροχλωρική μελφαλάνη ισοδύναμη με 50 mg μελφαλάνης και ένα φιαλίδιο διαλύτη που περιέχει 10 ml διαλύτη.

Όταν μια συσκευασία ανασυσταθεί με 10 ml διαλύτη, τότε προκύπτει διάλυμα που περιέχει 5 mg/ml άνυδρης μελφαλάνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο διαλύτη περιέχει 53 mg νατρίου ως κιτρικό νάτριο, 0,52 ml (0,4 g) αιθανόλης και 6,0 ml προπυλενογλυκόλης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση

Κόνις: Υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

Διαλύτης: Διαυγές, άχρωμο διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

Το pH του ανασυσταθέντος διαλύματος είναι 6,5.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το DEMERHAN, στην συμβατική ενδοφλέβια δόση, ενδείκνυται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος και του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών.

Το DEMERHAN, σε υψηλή ενδοφλέβια δοσολογία, ενδείκνυται, με ή χωρίς μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος και του παιδιατρικού νευροβλαστώματος.

Το DEMERHAN, χορηγημένο μέσω περιφερειακής αρτηριακής διάχυσης, ενδείκνυται για τη θεραπεία του εντοπισμένου κακοήθους μελανώματος των άκρων και του εντοπισμένου σαρκώματος των μαλακών μορίων των άκρων.

Στις παραπάνω ενδείξεις, το DEMERHAN μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το DEMERHAN πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς μόνο από ειδικό ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της κακοήθους νόσου. Δεδομένου ότι το DEMERHAN είναι μυελοκατασταλτικός παράγοντας, είναι απαραίτητο να διεξάγεται ανάλυση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, διακόψτε τη χορήγηση ή προσαρμόστε τη δόση.

Η χρήση του DEMEPHAN πρέπει να γίνεται μόνο με προσεκτικό αιματολογικό έλεγχο. Εάν ο αριθμός των λευκοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων μειωθεί ασυνήθιστα, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Παρεντερική χορήγηση

Το DEMEPHAN ενδείκνυται για ενδοφλέβια χρήση και για χρήση μέσω περιφερειακής αρτηριακής διάχυσης μόνο. Το DEMEPHAN δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς προηγούμενη διάσωση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε δόσεις άνω των 140 mg/m².

Πολλαπλό μνέλωμα

Το DEMEPHAN χορηγείται σε διαλείπουσα βάση μόνο του, ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα. Η χορήγηση πρεδνιζόνης έχει επίσης συμπεριληφθεί σε μια σειρά από θεραπευτικά σχήματα.

Όταν χρησιμοποιείται ως ένας και μόνο παράγοντας, 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 οι τιμές στις αναλύσεις του περιφερικού αίματος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου έχουν επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Τα σχήματα υψηλών δόσεων γενικά σχετίζονται με εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις μεταξύ 100 και 200 mg/m² επιφάνειας σώματος (περίπου 2,5 έως 5,0 mg/kg σωματικού βάρους), αλλά η προηγούμενη διάσωση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων 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 ως ένας και μόνο παράγοντας, έχει συχνά χρησιμοποιηθεί σε δόση 1 mg/kg σωματικού βάρους (περίπου 40 mg/m² επιφάνειας σώματος) που 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) σε 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 προηγούμενη διάσωση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, έχουν χρησιμοποιηθεί είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή/και άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα.

Κακόηθες μελάνωμα

Η υπερθερμική περιφερειακή διάχυση με μελφαλάνη έχει χρησιμοποιηθεί ως ανοσοενισχυτικό στην χειρουργική επέμβαση πρώιμου κακοήθους μελανώματος και ως παρηγορητική θεραπεία για προχωρημένη αλλά εντοπισμένη νόσο. Λεπτομέρειες για την τεχνική διάχυσης και τη δόση θα πρέπει να αναζητούνται στην επιστημονική βιβλιογραφία. Ένα τυπικό εύρος δόσης διαχύσεων για τα άνω άκρα είναι 0,6-1,0 mg/kg σωματικού βάρους και για διαχύσεις των κάτω άκρων είναι 0,8-1,5 mg/kg σωματικού βάρους.

Σάρκωμα μαλακών μορίων

Υπερθερμική περιφερειακή διάχυση 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 διαχύσεις άνω άκρων είναι 0,6-1,0 mg/kg σωματικού βάρους και για διαχύσεις των κάτω άκρων είναι 1-1.4 mg/kg σωματικού βάρους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το DEMEPHAN στη συμβατική δόση, σπάνια ενδείκνυται σε παιδιατρικό πληθυσμό και οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη δόση δεν μπορούν να αναφερθούν. Υψηλή δόση μελφαλάνης, σε συνδυασμό με προηγούμενη διάσωση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, έχει χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικό νευροβλάστωμα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη δόση, με βάση το εμβαδόν της επιφάνειας του σώματος, όπως στους ενήλικες.

Ηλικιωμένοι

Αν και η μελφαλάνη χρησιμοποιείται συχνά σε συμβατική δόση σε ηλικιωμένους, δεν υπάρχουν διαθέσιμα συγκεκριμένα 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 συνεπώς να λαμβάνεται υπόψη η διασφάλιση ικανοποιητικής κατάστασης του οργανισμού και λειτουργίας των οργάνων, πριν από τη χορήγηση υψηλής δόσης του DEMEPHAN σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μελφαλάνης αν και μεταβλητή, μπορεί να μειωθεί στην νεφρική δυσλειτουργία.

Τα τρέχοντα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα δεν δικαιολογούν απόλυτη σύσταση για τη μείωση της δοσολογίας κατά τη χορήγηση δισκίων μελφαλάνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, αλλά μπορεί να είναι συνετό να χρησιμοποιείτε αρχικά μειωμένη δοσολογία έως ότου επιτευχθεί ανοχή.

Όταν το DEMEPHAN χρησιμοποιείται σε συμβατική ενδοφλέβια δόση (16 έως 40 mg/m² επιφάνειας 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 μελφαλάνης (100 έως 240 mg/m² επιφάνειας σώματος), η ανάγκη μείωσης της δόσης εξαρτάται από το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας, εάν αιμοποιητικά βλαστικά κυττάρα επανα-εγλυθούν και από την θεραπευτική ανάγκη. Το DEMEPHAN δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς προηγούμενη διάσωση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων σε δόσεις άνω των 140 mg/m².

Ως οδηγός, για τη θεραπεία υψηλής δόσης μελφαλάνης χωρίς προηγούμενη διάσωση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min), είναι συνήθης μία μείωση της δόσης κατά 50%.

Υψηλή δόση μελφαλάνης (άνω 140 mg/m²) χωρίς προηγούμενη διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με πιο σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Υψηλή δόση μελφαλάνης με προηγούμενη διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία ακόμα και σε ασθενείς που εξαρτώνται από αιμοκάθαρση με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Θα πρέπει να γίνεται αναφορά στη σχετική βιβλιογραφία για λεπτομέρειες.

Θρομβοεμβολικά γεγονότα

Η μελφαλάνη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (κυρίως εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής).

Η θρομβοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται για τους 5 πρώτους μήνες της θεραπείας τουλάχιστον, ιδίως σε ασθενείς με επιπρόσθετους θρομβωτικούς παράγοντες κινδύνου. Η απόφαση λήψης αντιθρομβωτικών προφυλακτικών μέτρων θα πρέπει να ληφθεί μετά από προσεκτική αξιολόγηση των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου ενός μεμονωμένου ασθενούς (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8)

Εάν ο ασθενής εμφανίσει θρομβοεμβολικά συμβάντα, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η τυπική αντιπηκτική θεραπεία. Μόλις ο ασθενής σταθεροποιηθεί στη αντιπηκτική θεραπεία και αντιμετωπιστούν τυχόν επιπλοκές του θρομβοεμβολικού συμβάντος, η χορήγηση μελφαλάνης σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη μπορεί να επανεκκινηθεί στην αρχική δόση ανάλογα με την εκτίμηση του οφέλους-κινδύνου. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την αντιπηκτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μελφαλάνη.

Τρόπος Χορήγησης

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

Εάν η άμεση ένεση σε μια έγχυση ταχείας λειτουργίας δεν είναι κατάλληλη, το διάλυμα DEMEPHAN μπορεί να χορηγηθεί αραιωμένο σε σάκο έγχυσης.

Το DEMEPHAN δεν είναι συμβατό με διαλύματα έγχυσης που περιέχουν δεξτρόζη και συνιστάται να χρησιμοποιείται μόνο με διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

Όταν αραιώνεται περαιτέρω σε ένα διάλυμα έγχυσης, το DEMEPHAN έχει μειωμένη σταθερότητα και ο ρυθμός αποδόμησης αυξάνεται ραγδαία με την άνοδο της θερμοκρασίας. Εάν εγχέεται το DEMEPHAN 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.

Εάν τα ανασυσταθέντα ή αραιωμένα διαλύματα παρουσιάζουν ορατή θολερότητα ή κρυστάλλους, το παρασκεύασμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Απαιτείται προσοχή ώστε να αποφευχθεί πιθανή εξαγγείωση του DEMEPHAN και σε περιπτώσεις κακής περιφερικής φλεβικής πρόσβασης, πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής.

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

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

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6)
- Σοβαρή μυελοκαταστολή (λευκοκύτταρα <2000 / mm³, θρομβοκύτταρα <50.000 /mm³)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το DEMEPHAN είναι ένα κυτταροτοξικό φάρμακο που εμπίπτει στη γενική κατηγορία των αλκυλιούντων παραγόντων. Θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση κακοήθων νόσων, με αυτούς τους παράγοντες.

Όπως και με οποιαδήποτε άλλη χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων, θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου.

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

Δεδομένου ότι η μελφαλάνη είναι μυελοκατασταλτική, είναι απαραίτητες οι συχνές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η δόση θα πρέπει να καθυστερεί ή να προσαρμόζεται εάν αυτό είναι απαραίτητο.

Το διάλυμα του DEMEPHAN μπορεί να προκαλέσει τοπική βλάβη των ιστών σε περίπτωση εξαγγείωσης και κατά συνέπεια δεν πρέπει να χορηγείται με απευθείας ένεση σε περιφερική φλέβα. Συνιστάται, το διάλυμα DEMEPHAN να χορηγείται με ένεση αργά εντός μιας ταχέως χορηγούμενης ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω μιας απολυμασμένης θύρας έγχυσης (port) ή μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Λαμβάνοντας υπόψη τους πιθανούς κινδύνους και το απαιτούμενο επίπεδο υποστηρικτικής φροντίδας, η χορήγηση υψηλών δόσεων μελφαλάνης θα πρέπει να διεξάγεται σε ειδικά κέντρα, με τον κατάλληλο εξοπλισμό και να πραγματοποιείται μόνο από έμπειρους κλινικούς ιατρούς.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις μελφαλάνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προφυλακτική χορήγηση με αντιμικροβιακούς παράγοντες και προϊόντα αίματος, όπως απαιτείται.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διασφάλιση μιας ικανοποιητικής φυσικής κατάστασης του οργανισμού και λειτουργίας των οργάνων πριν τη χορήγηση υψηλών δόσεων μελφαλάνης. Η μελφαλάνη δεν πρέπει να χορηγείται σε δόσεις άνω των 140 mg/m² χωρίς να έχει προηγηθεί διάσωση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

Όπως συμβαίνει με όλες τις κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες, θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης όταν ένας από τους δύο συντρόφους λαμβάνει DEMEPHAN.

Ασφαλής χειρισμός του DEMEPHAN

Ο χειρισμός των σκευασμάτων DEMEPHAN θα πρέπει να ακολουθεί τις οδηγίες για τον χειρισμό των κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Παρακολούθηση

Δεδομένου ότι η μελφαλάνη είναι ένας ισχυρός μυελοκατασταλτικός παράγοντας, είναι απαραίτητο να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος, ώστε να αποφεύγεται η πιθανότητα υπερβολικής μυελοκαταστολής και ο κίνδυνος μη αναστρέψιμης απλασίας του μυελού των οστών. Τα ευρήματα στις εξετάσεις αίματος μπορεί να συνεχίσουν να κινούνται πτωτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας, οπότε στις πρώτες ενδείξεις μιας ασυνήθιστα μεγάλης πτώσης του αριθμών των λευκοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων, η θεραπεία θα πρέπει προσωρινά να διακόπτεται. Το DEMEPHAN λόγω της αυξημένης τοξικότητας που προκαλεί στο μυελό των οστών θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε πρόσφατη ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μελφαλάνης μπορεί να είναι μειωμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι μπορεί επίσης να εμφανίζουν ουραιμική καταστολή του μυελού. Μπορεί επομένως να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2). Βλέπε παράγραφο 4.8 για την αύξηση της ουρίας στο αίμα.

Μεταλλαξιγένεση

Η μελφαλάνη είναι μεταλλαξιγόνο σε ζώα ενώ έχουν παρατηρηθεί χρωμοσωμικές εκτροπές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το φάρμακο.

Καρκινογένεση

Η μελφαλάνη, όπως ισχύει και τους υπόλοιπους αλκυλιούντες παράγοντες, έχει αναφερθεί ότι είναι λευχαιμογόνος. Έχουν υπάρξει αναφορές οξείας λευχαιμίας μετά από θεραπεία με μελφαλάνη για ασθενείς όπως το αμυλοειδές, το κακοήθες μελάνωμα, το πολλαπλούν μυέλωμα, η μακροσφαιριναιμία, το σύνδρομο κρύας συγκολλητίνης και ο καρκίνος των ωθηκών.

Η σύγκριση μεταξύ ασθενών με καρκίνο των ωθηκών, οι οποίοι έλαβαν αλκυλιούντες παράγοντες και ασθενών που δεν έλαβαν, έδειξε ότι η χρήση αλκυλιούντων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της μελφαλάνης, αύξησε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης οξείας λευχαιμίας.

Ο κίνδυνος πρόκλησης λευχαιμίας θα πρέπει να αντισταθμίζεται με το πιθανό θεραπευτικό όφελος όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο της χρήσης μελφαλάνης.

Επιδράσεις στη γονιμότητα

Η μελφαλάνη προκαλεί καταστολή της λειτουργίας των ωθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αποτέλεσμα την εμφάνιση αμηνόρροιας σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών.

Υπάρχουν στοιχεία από ορισμένες μελέτες σε ζώα ότι η μελφαλάνη μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στη σπερματογένεση. Ως εκ τούτου, η μελφαλάνη είναι πιθανό να προκαλέσει προσωρινή ή μόνιμη στειρότητα σε άνδρες ασθενείς.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,3 mmol (53 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο διαλύτη που ισοδυναμεί με το 2,7% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2g νατρίου για έναν ενήλικα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 5% αιθανόλη (αλκοόλη), δηλαδή έως 0,4 g ανά φιαλίδιο διαλύτη που ισοδυναμεί με 10 ml μπύρας ή 4,2 ml κρασί. Επιβλαβές για όσους πάσχουν από αλκοολισμό. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 6ml προπυλενογλυκόλης ανά φιαλίδιο διαλύτη.

Η συγχορήγηση με οποιοδήποτε υπόστρωμα αλκοολικής αφυδρογονάσης όπως η αιθανόλη μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.

Ενώ η προπυλενογλυκόλη δεν έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί τοξικότητα στην αναπαραγωγή ή την ανάπτυξη σε ζώα ή ανθρώπους, μπορεί παρόλα αυτά να φτάσει στο έμβρυο και έχει βρεθεί στο γάλα. Κατά συνέπεια, η χορήγηση προπυλενογλυκόλης σε έγκυες ή θηλάζουσες ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση.

Απαιτείται ιατρική παρακολούθηση σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας, καθώς έχουν αναφερθεί διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στην προπυλενογλυκόλη, όπως νεφρική δυσλειτουργία (οξεία σωληναριακή νέκρωση), οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική δυσλειτουργία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Συγχορήγηση ναλιδιξικού οξέος με υψηλή δόση ενδοφλέβιας μελφαλάνης έχει προκαλέσει θανάτους σε παιδιά λόγω αιμορραγικής εντεροκολίτιδας.

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, για το σχήμα βουσουλφάνης-μελφαλάνης έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση μελφαλάνης σε διάστημα μικρότερο των 24 ωρών μετά την τελευταία από του στόματος χορήγηση βουσουλφάνης μπορεί να έχει κάποια επίδραση στην εμφάνιση τοξικότητας.

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Όπως συμβαίνει με όλες τις κυτταροτοξικές θεραπείες, άνδρες και γυναίκες ασθενείς που χρησιμοποιούν τη μελφαλάνη θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές και αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης έως τρεις μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχει ή είναι περιορισμένος ο αριθμός των δεδομένων από τη χρήση της μελφαλάνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός, αλλά λόγω των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων και της δομικής ομοιότητας της μελφαλάνης με γνωστές τερατογόνες ενώσεις, είναι πιθανόν η μελφαλάνη να μπορεί να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες στους απογόνους των ασθενών που έλαβαν θεραπεία.

Η χρήση μελφαλάνης πρέπει να αποφεύγεται όποτε είναι δυνατόν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο. Σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση, ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο πρέπει να αντισταθμίζεται έναντι του αναμενόμενου οφέλους για τη μητέρα.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μελφαλάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Οι μητέρες που λαμβάνουν μελφαλάνη δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Η μελφαλάνη προκαλεί καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αποτέλεσμα την εμφάνιση αμηνόρροιας σε μεγάλο αριθμό ασθενών.

Υπάρχουν στοιχεία από ορισμένες μελέτες σε ζώα ότι η μελφαλάνη μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στη σπερματογένεση (βλέπε παράγραφο 5.3). Επομένως, είναι πιθανό η μελφαλάνη να προκαλέσει προσωρινή ή μόνιμη στειρότητα σε άνδρες ασθενείς.

Συνιστάται οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με μελφαλάνη να μην τεκνοποιούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως και 6 μήνες μετά και να αναζητήσουν συμβουλές σχετικά με την αποθήκευση σπέρματος πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας ως αποτέλεσμα της θεραπείας με μελφαλάνη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της θεραπείας με μελφαλάνη στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Με βάση το φαρμακολογικό προφίλ, δεν αναμένεται τέτοια επίδραση. Για τη συμβουλή ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία για κακοήγη νόσο, συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η γενική κατάσταση της υγείας τους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Για αυτό το προϊόν δεν υπάρχει σύγχρονη κλινική τεκμηρίωση που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποστήριξη για τον καθορισμό της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ποικίλουν ως προς τη συχνότητα εμφάνισης τους, ανάλογα με την ένδειξη και τη δόση που λαμβάνεται και επίσης όταν η μελφαλάνη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες.

Η ακόλουθη σύμβαση έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας: Πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$, σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$, πολύ σπάνιες $< 1/10.000$.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: καταστολή του μυελού των οστών, που οδηγεί σε λευκοκυτταροπενία, θρομβοπενία και αναιμία

Σπάνιες: αιμολυτική αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: αλλεργικές αντιδράσεις (βλέπε Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού). Δεν έχουν αναφερθεί συχνά αλλεργικές αντιδράσεις στη μελφαλάνη όπως κνίδωση, οίδημα, δερματικά εξανθήματα και αναφυλακτικό σοκ μετά την αρχική ή την επακόλουθη δόση, ιδιαίτερα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Καρδιακή ανακοπή έχει επίσης αναφερθεί σπάνια σε σχέση με αυτά τα γεγονότα.

Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωράκιγγυ

Σπάνιες: διάμεση πνευμονίτιδα και πνευμονική ίνωση (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων αναφορών)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: ναυτία, έμετος και διάρροια, στοματίτιδα σε υψηλές δόσεις

Σπάνιες: στοματίτιδα σε συμβατικές δόσεις

Η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας, του εμέτου και της στοματίτιδας αποτελεί την τοξικότητα που περιορίζει τη δόση σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις μελφαλάνης σε συνδυασμό με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Η προκαταρκτική θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη φαίνεται να μειώνει τη σοβαρότητα της γαστρεντερικής βλάβης που προκαλείται από τις υψηλές δόσεις μελφαλάνης και για λεπτομέρειες θα πρέπει να ανασκοπείται η σχετική βιβλιογραφία.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: ηπατικές διαταραχές που κυμαίνονται από μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας έως κλινικές εκδηλώσεις όπως ηπατίτιδα και ίκτερος; φλεβοαποφρακτική νόσος μετά από θεραπεία υψηλών δόσεων

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές: αλωπεκία σε υψηλές δόσεις
Συχνές: αλωπεκία σε συμβατικές δόσεις
Σπάνιες: κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και κνησμός (βλέπε Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος).

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Ένεση, που ακολουθεί την απομονωμένη διάχυση μέλους:
Πολύ συχνές: μυϊκή ατροφία, μυϊκή ίνωση, μυαλγία, αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης στο αίμα.
Συχνές: σύνδρομο διαμερίσματος
Μη γνωστές: μυϊκή νέκρωση, ραβδομύλυση

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές: Σε ασθενείς με μυέλωμα και νεφρική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε παροδικά σημαντική αύξηση της ουρίας στο αίμα στα αρχικά στάδια της θεραπείας με μελφαλάνη.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις του σημείου χορήγησης

Πολύ συχνές: υποκειμενική και παροδική αίσθηση θερμότητας ή/και μυρμηκίαση

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 να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Οι γαστρεντερικές επιδράσεις, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια αποτελούν τις πιο πιθανές ενδείξεις οξείας υπερδοσολογίας από το στόμα. Τα άμεσα αποτελέσματα της οξείας ενδοφλέβιας υπερδοσολογίας είναι ναυτία και έμετος. Μετά από υπερδοσολογία μπορεί επίσης να προκληθεί βλάβη στο γαστρεντερικό βλεννογόνο και έχει αναφερθεί διάρροια, κάποιες 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 μεταγγίσεις αίματος και αιμοπεταλίων, θα πρέπει να συσταθούν αν απαιτείται και να εξεταστεί το ενδεχόμενο νοσηλείας σε νοσοκομείο, αντιβιοτικής κάλυψης και χρήσης αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Μετά από υπερδοσολογία η αιματολογική εικόνα θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις ανάκαμψης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, αλκυλιωτικοί παράγοντες, ανάλογα του αζωθυπερίτη, κωδικός ATC: L01AA03.

Η μελφαλάνη είναι ένας δι-λειτουργικός αλκυλιούντας παράγοντας. Ο σχηματισμός ενδιάμεσων του αζιριδινίου από καθεμία από τις δύο δις-2-γλωροαιθυλ-ομάδες επιτρέπει την αλκυλίωση μέσω ομοιοπολικού δεσμού με το 7-άζωτο της γουανίνης στο DNA με αποτέλεσμα τη διασταυρούμενη σύνδεση των δύο αλυσίδων του DNA αποτρέποντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της από του στόματος μελφαλάνης είναι εξαιρετικά μεταβλητή σε σχέση τόσο με το χρόνο έως την πρώτη εμφάνιση του φαρμάκου στο πλάσμα όσο και με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα. Σε μελέτες σχετικά με την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 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 μυελοαφανιστική θεραπεία.

Κατανομή

Η μελφαλάνη συνδέεται σε μέτριο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με το ποσοστό σύνδεσης 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 τις συνήθειες θεραπευτικές δόσεις, αλλά ότι η σύνδεση μπορεί να καταστεί εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση, στις συγκεντρώσεις που παρατηρούνται σε θεραπεία υψηλών δόσεων. Η αλβουμίνη ορού είναι η κύρια πρωτεΐνη σύνδεσης, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 55 έως 60% της σύνδεσης, ενώ το 20% βρίσκεται συνδεδεμένο με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Επιπλέον, μελέτες σύνδεσης της μελφαλάνης αποκάλυψαν την ύπαρξη ενός μη αναστρέψιμου παράγοντα που αποδίδεται στην αντίδραση αλκυλίωσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μετά τη χορήγηση μέσω έγχυσης διάρκειας 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 ωθηκών ή πολλαπλούν 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 διάρκειας 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 παρουσιάζει περιορισμένη διείσδυση στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αρκετοί ερευνητές πραγματοποίησαν δειγματοληψία εγκεφαλονωτιαίου υγρού και δεν βρήκαν μετρήσιμη ποσότητα φαρμάκου. Χαμηλές συγκεντρώσεις (~ 10% αυτής στο πλάσμα) παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη με εφάπαξ υψηλή δόση σε παιδιά.

Βιομετασχηματισμός

Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αυθόρμητη αποδόμηση παρά ο ενζυμικός μεταβολισμός είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της ημίσειας ζωής στον άνθρωπο.

Αποβολή

Σε 13 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε από του στόματος μελφαλάνη 0,6 mg/kg σωματικού βάρους, ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης από το πλάσμα ήταν 90 ± 57 λεπτά με το 11% του φαρμάκου να ανακτάται στα ούρα σε διάστημα 24 ωρών.

Σε 8 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση εφόδου (bolus) 0,5 έως 0,6 mg/kg σωματικού βάρους, ο αρχικός και τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αναφέρθηκαν να είναι 7,7 ± 3,3 λεπτά και 108 ± 20,8 λεπτά, αντίστοιχα. Μετά από ένεση μελφαλάνης, ανιχνεύθηκαν μονοϋδροξυμελφαλάνη και η διϋδροξυμελφαλάνη στο πλάσμα των ασθενών, με τα μέγιστα επίπεδα να επιτυγχάνονται μετά από περίπου 60 και 105 λεπτά αντίστοιχα. Παρόμοιος χρόνος ημιζωής 126 ±

6 λεπτών παρατηρήθηκε όταν προστέθηκε μελφαλάνη σε ορό ασθενών *in vitro* (37 °C), υποδηλώνοντας ότι η αυθόρμητη αποδόμηση παρά ο ενζυματικός μεταβολισμός μπορεί να είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της ημιζωής του φαρμάκου στον άνθρωπο.

Μετά τη χορήγηση, με έγχυση διάρκειας 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 πολλαπλούν 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 ενδοφλεβίως 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 λεπτά και 41,4 ± 16,5 λεπτά, αντίστοιχα. Μέσοι αρχικοί και τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής 8,8 ± 6,6 και 73,1 ± 45,9 λεπτών αντίστοιχα, καταγράφηκαν σε 28 ασθενείς με διάφορες κακοήθειες, στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις μεταξύ 70 και 200 mg/m² επιφάνειας σώματος, ως έγχυση διάρκειας 2 έως 20λεπτών. Η μέση κάθαρση ήταν 564,6 ± 159,1 ml/min.

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

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μελφαλάνης μπορεί να επιβραδυνθεί σε νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηλικιωμένοι

Δεν καταδείχθηκε κανένας συσχετισμός μεταξύ της ηλικίας και της κάθαρσης της μελφαλάνης ή ως προς τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της μελφαλάνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μεταλλαξιγένεση

Η μελφαλάνη είναι μεταλλαξιγόνο στα ζώα.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους στους οποίους χρησιμοποιήθηκε μία μόνο ενδοπεριτοναϊκή ένεση μελφαλάνης σε δόση 0,48 φορές της Μέγιστης Συνιστώμενης Ανθρώπινης Δόσης (ΜΣΑΔ) έδειξαν τερατογόνα και θανατηφόρα για το έμβryo και αποτελέσματα. Οι συγγενείς ανωμαλίες περιελάμβαναν ανωμαλίες του εγκεφάλου (υποανάπτυξη, παραμόρφωση, μηνιγγοκήλη και εγκεφαλοκήλη), των οφθαλμών (ανοφθαλμία και μικροφθαλμία), μείωση του μεγέθους της κάτω γνάθου και της ουράς και ηπατοκήλη. Υπήρξαν πολλές απώλειες εμβρύων και παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στο έμβryo μετά από έκθεση σε ελάχιστες δόσεις 0,48 φορές της ΜΣΑΔ και 0,81 φορές της ΜΣΑΔ τις Ημέρες 6 και 9, αντίστοιχα. Εφάπαξ δόση 2,42 φορές της ΜΣΑΔ τις Ημέρες 12 έως 14 οδήγησε σε εμβρυϊκή θνησιμότητα (30%) αλλά όχι σε ανωμαλίες του εμβρύου (βλέπε παράγραφο 4.6).

Μελέτες γονιμότητας

Σε ποντίκια, η μελφαλάνη χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά σε δόση 7,5 mg/kg, εμφανίζοντας αναπαραγωγικές επιδράσεις που οφείλονται στην κυτταροτοξικότητα σε συγκεκριμένα στάδια ανάπτυξης των αρσενικών γεννητικών κυττάρων και προκάλεσε κυρίαρχες θανατηφόρες μεταλλάξεις

και κληρονομικές μετατοπίσεις σε μετα-μειωτικά γεννητικά κύτταρα, ιδιαίτερα σε σπερματίδες μέσης έως όψιμης φάσης.

Τα θηλυκά έλαβαν μελφαλάνη σε κλινικά επίπεδα σχετικής έκθεσης και στη συνέχεια στεγάστηκαν με ένα αρσενικό που δεν είχε υποβληθεί σε θεραπεία για το μεγαλύτερο μέρος της αναπαραγωγικής τους ζωής. Σημειώθηκε έντονη μείωση του μεγέθους των νεογνών εντός του πρώτου διαστήματος μετά την αγωγή, η οποία ακολουθήθηκε από μια σχεδόν πλήρη ανάκαμψη. Στη συνέχεια, σημειώθηκε σταδιακή μείωση του μεγέθους των νεογνών. Αυτό πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονα με την μείωση του ποσοστού των γόνιμων αναπαραγωγικά θηλυκών, εύρημα που σχετίζεται με την επαγόμενη μείωση του αριθμού των μικρών ωοθυλακίων (βλέπε παράγραφο 4.6).

Γονοτοξικότητα

Η μελφαλάνη έχει δοκιμαστεί ως προς τη γονοτοξικότητα σε έναν αριθμό βραχυπρόθεσμων δοκιμασιών, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.

Σε ποντίκια, η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μελφαλάνης σε δόσεις 0,10-3,25 φορές της ΜΣΑΔ αύξησε τις συχνότητες των κυρίαρχων θανατηφόρων μεταλλάξεων, των χρωμοσωμικών εκτροπών, της ανταλλαγής της αδελφής χρωματίδας, των μικροπυρήνων και της ρήξης του DNA.

Οι παρατηρούμενες μεταλλάξεις προέρχονταν κυρίως από μεγάλες εξαλείψεις στα μετασπερματογόνια, ενώ άλλοι τύποι μεταλλαξιόγόνων μηχανισμών κυριαρχούσαν στα σπερματογόνια.

Αυτά τα *in vivo* δεδομένα υποστηρίζονται από *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι η θεραπεία κυτταρικών καλλιιεργειών με μελφαλάνη (σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0,1 έως 25 μM) προκάλεσε επίσης βλάβη στο DNA.

Επιπλέον, προκάλεσε ανευπλοειδία και συνδεδεμένες με το φύλο υπολειπόμενες θανατηφόρες μεταλλάξεις στη *Drosophila*, καθώς και μεταλλάξεις σε βακτήρια. Όλα τα στελέχη ήταν θετικά στη δοκιμή Ames σε συγκεντρώσεις 200 μg/τρυβλίο και άνω. Η μεταλλαξιόγόνος δράση της μελφαλάνης αυξήθηκε κατά τρεις φορές παρουσία παρασκευασμάτων μεταβολισμού του ήπατος S9, κάτι το οποίο ήταν απροσδόκητο, δεδομένου ότι η μελφαλάνη δε θεωρείται ότι απαιτεί ηπατική ενεργοποίηση για να παράξει κυτταροτοξική δράση.

Καρκινογένεση

Η μελφαλάνη είναι ένας άμεσου δράσεως παράγοντας αλκυλίωσης ο οποίος είναι καρκινογόνος μέσω ενός γονοτοξικού μηχανισμού ο οποίος υποστηρίζεται επαρκώς από μελέτες σε ζώα.

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη νεοπλασματικών όγκων σε αρουραίους μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μελφαλάνης σε δόσεις 0,15-1,61 φορές της ΜΣΑΔ. Σε ποντίκια, το καρκινογόνο δυναμικό παρατηρήθηκε σε δόσεις 0,02-1,39 φορές της ΜΣΑΔ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λυοφιλιωποιημένη κόνις

Ποβιδόνη K-12

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Διαλύτης

Νάτριο κιτρικό άνυδρο

Προπυλενογλυκόλη

Αιθανόλη

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το DEMEPHAN δεν είναι συμβατό με διαλύματα έγχυσης που περιέχουν δεξτρόζη και συνιστάται να χρησιμοποιείται ΜΟΝΟ το διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9% w/v για έγχυση.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: 2 χρόνια

Μόλις ανασυσταθεί το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται.

Διάρκεια ζωής μετά την ανασύσταση:

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση είναι περιορισμένη και το διάλυμα πρέπει να παρασκευάζεται αμέσως πριν από τη χρήση. Το ανασυσταμένο διάλυμα (5 mg/ml) θα πρέπει να μεταφερθεί σε σάκο έγχυσης σε λιγότερο από 30 λεπτά και το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί πλήρως εντός 1,5 ώρας από την ανασύσταση.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Το ανασυσταμένο και αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να ψύχεται.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Μην ψύχετε. Για τις συνθήκες αποθήκευσης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις: Διαυγές, γυάλινο φιαλίδιο τύπου I (15 ml) με 20 mm ελαστικό πώμα χρώματος γκρι από βρωμοβουτύλιο τύπου igloo και 20 mm αποσπώμενο κάλυμμα αλουμινίου γαλάζιου χρώματος.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο που περιέχει 50 mg μελφαλάνης

Διαλύτης: Διαυγές, γυάλινο φιαλίδιο τύπου I (15 ml) με 20 mm γκρι ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και 20 mm αποσπώμενο κάλυμμα αλουμινίου μπλε σκούρου χρώματος.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο που περιέχει 10 ml διαλύτη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις

Η μελφαλάνη ΕΙΝΑΙ ΕΝΕΡΓΟΣ ΚΥΤΑΡΡΟΤΟΞΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΥΠΟ ΤΗΝ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ ΤΩΝ ΓΙΑΤΡΩΝ ΜΕ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΥΤΩΝ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται κατά το χειρισμό και την προετοιμασία. Συνιστάται η χρήση γαντιών και άλλων προστατευτικών ενδυμάτων για την πρόληψη της επαφής του φαρμάκου με το δέρμα.

• Ασφαλής χειρισμός του DEMEPHAN

Ο χειρισμός τωνσκευασμάτων μελφαλάνης θα πρέπει να ακολουθεί τις οδηγίες για τον χειρισμό των κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Παρασκευή του DEMEPHAN κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση

Το διάλυμα DEMEPHAN για ένεση/έγχυση θα πρέπει να παρασκευάζεται, σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 25°C), με ανασύσταση της λυοφιλοποιημένης σκόνης με τον παρεχόμενο διαλύτη.

Ανασύσταση

Είναι σημαντικό τόσο η λυοφιλοποιημένη σκόνη όσο και ο παρεχόμενος διαλύτης να βρίσκονται σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την έναρξη της ανασύστασης. Η θέρμανση του διαλύτη με το χέρι μπορεί να βοηθήσει στην ανασύσταση. 10 ml διαλύτη θα πρέπει να προστεθούν γρήγορα, ως ενιαία ποσότητα στο φιαλίδιο που περιέχει τη λυοφιλοποιημένη σκόνη και αμέσως μετά να ανακινηθούν έντονα (για τουλάχιστον 120 δευτερόλεπτα) έως ότου να προκύψει ένα διαυγές άχρωμο έως διαυγές ανοιχτού καφέ χρώματος διάλυμα χωρίς ορατά σωματίδια. Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ανασυσταθεί ξεχωριστά με τον ίδιο τρόπο. Το διάλυμα που προκύπτει περιέχει το ισοδύναμο 5 mg/ml μελφαλάνης και έχει pH περίπου 6,5.

Μέγεθος φιαλιδίου	Όγκος διαλύτη που πρέπει να προστεθεί στο φιαλίδιο	Κατά προσέγγιση διαθέσιμος όγκος	Ονομαστική συγκέντρωση ανά ml
50 mg	10 ml	10 ml	5 mg/ml

Το διάλυμα DEMEPHAN έχει περιορισμένη σταθερότητα και πρέπει να παρασκευάζεται αμέσως πριν από τη χρήση.

Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να ψύχεται, καθώς αυτό θα προκαλέσει κατακρήμνιση.

Ανάμιξη

Αφαιρέστε αμέσως την απαιτούμενη δόση του ανασυσταθέντος διαλύματος συγκέντρωσης 5 mg/ml άνυδρης μελφαλάνης, από το ανασυσταμένο φιαλίδιο και προσθέστε χρησιμοποιώντας μια νέα σύριγγα 10 ml στον σάκο έγχυσης που περιέχει διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9% για ενδοφλέβια έγχυση. Ανακατέψτε καλά το αραιωμένο διάλυμα με χειροκίνητη περιστροφή.

Παράδειγμα αραιώσης

Ανασυσταμένος όγκος που θα πρέπει να προστεθεί στον σάκο έγχυσης	Όγκος της ενδοφλέβιας έγχυσης χλωριούχου νατρίου 0,9%	Κατά προσέγγιση διαθέσιμος όγκος	Ονομαστική συγκέντρωση ανά ml
10 ml (50mg)	100 ml	110 ml	0.45 mg/ml

Όταν αραιώνεται περαιτέρω σε διάλυμα έγχυσης, η μελφαλάνη έχει μειωμένη σταθερότητα και ο ρυθμός αποδόμησης αυξάνεται γρήγορα με την αύξηση της θερμοκρασίας. Εάν η μελφαλάνη εγχυθεί σε θερμοκρασία περίπου 25 °C, ο συνολικός χρόνος από την προετοιμασία του ενέσιμου διαλύματος έως την ολοκλήρωση της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 1,5 ώρες.

Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να ψύχεται.

Η μελφαλάνη δεν είναι συμβατή με διαλύματα έγχυσης που περιέχουν δεξτρόζη και συνιστάται να χρησιμοποιείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v .

Εάν εμφανιστεί οπτική θολερότητα ή κρυστάλλωση στα ανασυσταμένα ή αραιωμένα διαλύματα, το παρασκεύασμα πρέπει να απορριφθεί.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21^ο χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<{MM/YYYY}>