

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Melphalan Zentiva 50 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje melfalánium-chlorid, čo zodpovedá 50 mg melfalánu. Každá injekčná liekovka s rozpúšťadlom obsahuje 10 ml rozpúšťadla.

Po rekonštitúcii každý mililiter rekonštituovaného roztoku obsahuje 5 mg melfalánu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 53,5 mg sodíka, 0,4 g etanolu a 6,2 g propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Prášok: biely až svetložltý lyofilizovaný prášok.

Rozpúšťadlo: číry bezfarebný roztok bez viditeľných častíc.  
pH rekonštituovaného roztoku je 6,0 až 7,0.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Melfalán, podávaný v konvenčných intravenózných dávkach, je indikovaný na liečbu mnohopočetného myelómu a pokročilého štádia ovariálneho karcinómu.

Melfalán, podávaný vo vysokých intravenózných dávkach, je indikovaný na transplantáciu kmeňových buniek s hematopoézou alebo bez nej na liečbu mnohopočetného myelómu a na liečbu detského neuroblastómu.

Melfalán, podávaný regionálnou arteriálnou perfúziou, je indikovaný na liečbu lokalizovaného malígneho melanómu končatín a lokalizovaného sarkómu mäkkých tkanív na končatinách.

Pri vyššie uvedených indikáciách môže byť melfalán použitý samostatne alebo v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba melfalánom má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby.

Z hľadiska súvisiacich rizík a potrebnej podpornej starostlivosti (pozri časť 4.4) sa má melfalán vo vysokých dávkach podávať len skúsenými lekármi v špecializovaných centrách s vhodným vybavením.

Keďže melfalán je myelosupresívny, počas liečby je nevyhnutné často kontrolovať krvný obraz a v prípade potreby sa má dávkovanie odložiť alebo upraviť (pozri časť 4.4).

Pacienta je počas intravenózneho podávania potrebné chrániť voči vonkajšiemu kontaktu s injekčným/infúznym roztokom melfalánu (pozri časť 4.4).

#### Tromboembolické príhody

Melfalán v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo talidomidom a prednizónom alebo dexametazónom je spojený so zvýšeným rizikom venózneho tromboembolizmu (predovšetkým hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia). Najmenej počas prvých 5 mesiacov je potrebné podávať trombopropylaktickú liečbu, najmä pacientom s ďalšími trombotickými rizikovými faktormi. Rozhodnutie o antitrombotickej profylaxii sa má prijať po dôkladnom posúdení primárnych rizikových faktorov konkrétneho pacienta (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak sa u pacienta vyskytnú akékoľvek tromboembolické príhody, liečba sa musí ukončiť a je potrebné začať antikoagulačnú terapiu. Po stabilizácii pacienta antikoagulačnou terapiou a zvládnutí všetkých komplikácií tromboembolickej príhody môže byť v závislosti od posúdenia prínosov a rizík opätovne začatá liečba melfalánom v pôvodnej dávke, v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo talidomidom a prednizónom či dexametazónom. U pacienta je počas liečby melfalánom potrebné pokračovať v antikoagulačnej terapii.

#### Dávkovanie

##### Dospelí

##### Intravenózne

#### Všeobecné informácie

Melfalán je určený iba na intravenózne použitie a regionálnu arteriálnu perfúziu. Pri dávkach presahujúcich  $140 \text{ mg/m}^2$  plochy povrchu tela nesmie byť melfalán podávaný bez transplantácie hematopoetických kmeňových buniek.

Pri intravenóznom podávaní sa odporúča melfalán podávať pomaly do rýchlo tečúceho infúzneho roztoku injekčným vstupom so spätným uzáverom. Ak priamo injekcia do rýchlo tečúcej infúzie nie je vhodná, zriedený melfalán sa môže podávať do infúzneho vaku.

Je potrebná opatrnosť, aby sa predišlo novej extravazácii melfalánu. V prípade zlého prístupu k periférnym žilám je potrebné zväziť použitie centrálného venózneho katétra.

#### *Mnohopočetný myelóm*

#### Konvenčná dávka

Melfalán sa podáva intermitentne (občasne) samotný alebo v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi, v dávkach pohybujúcich sa v rozmedzí od  $8 \text{ mg/m}^2$  plochy povrchu tela do  $30 \text{ mg/m}^2$  plochy povrchu tela, podávané v 4 intervaloch od 2 do 6 týždňov. V mnohých terapeutických režimoch sa kombinuje s prednizónom. Presné podrobnosti liečebných protokolov je potrebné si vyhľadať v literatúre.

Pri monoterapii je typická schéma intravenózneho dávkovania melfalánu  $0,4 \text{ mg/kg}$  telesnej hmotnosti ( $16 \text{ mg/m}^2$  plochy povrchu tela) s opakovaním vo vhodných intervaloch (napr. raz za každé 4 týždne) za predpokladu, že sa počas tohto obdobia upravia periférny krvný obraz.

#### Vysoká dávka

V režimoch s vysokými dávkami sa obvykle používajú jednorazové intravenózne dávky od 100 do  $200 \text{ mg/m}^2$  plochy povrchu tela (približne  $2,5$  až  $5,0 \text{ mg/kg}$  telesnej hmotnosti), ale po dávkach, ktoré prekročujú  $140 \text{ mg/m}^2$  plochy povrchu tela, je nevyhnutná transplantácia hematopoetických kmeňových buniek.

V prípade poruchy funkcie obličiek sa má znížiť dávka o 50 %. Vzhľadom na závažnú myelosupresiu vyvolanú vysokými dávkami injekcie melfalánu, liečba má byť obmedzená na špecializované centrá s príslušným vybavením a majú ju podávať iba lekári so skúsenosťami (pozri časť 4.4).

### *Pokročilý ovariálny adenokarcinóm*

Pri samostatnom intravenóznom použití sa často zvykne podávať dávka 1 mg/kg telesnej hmotnosti (približne 40 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) v 4-týždňových intervaloch.

V kombinácii s inými cytotoxickými liekmi sa používajú intravenózne dávky od 0,3 do 0,4 mg/kg telesnej hmotnosti (12 až 16 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) v 4- až 6-týždňových intervaloch.

### *Pokročilý neuroblastóm*

Samostatne alebo v kombinácii s rádioterapiou a/alebo inými cytotoxickými liekmi sa používajú dávky od 100 do 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (niekedy rovnomerne rozdelené do 3 po sebe nasledujúcich dní) spolu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek.

### *Malígny melanóm*

Hypertermická regionálna perfúzia melfalánom sa používa ako adjuvantná terapia po chirurgickom zákroku u včasného malígneho melanómu a tiež ako paliatívna liečba pokročilého, ale lokalizovaného ochorenia. Informácie o perfúznej technike a používanom dávkovaní je potrebné vyhľadať vo vedeckej literatúre. Obvyklá dávka pri perfúzii hornej končatiny je v rozmedzí 0,6 až 1,0 mg/kg telesnej hmotnosti a pri perfúzii dolnej končatiny 0,8 až 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti.

### *Sarkóm mäkkých tkanív*

Hypertermická regionálna perfúzia melfalánom sa používa v terapii všetkých štádií lokalizovaného sarkómu mäkkých tkanív, obvykle v kombinácii s chirurgickým zákrokom. Podrobné informácie o perfúznej technike a použitom dávkovaní je potrebné vyhľadať vo vedeckej literatúre. Obvyklá dávka pri perfúzii hornej končatiny je v rozmedzí 0,6 až 1,0 mg/kg telesnej hmotnosti a pri perfúzii dolnej končatiny 1 až 1,4 mg/kg telesnej hmotnosti. Melfalán sa podáva aj s aktinomycínom D a podrobnosti o dávkovacích režimoch je potrebné si vyhľadať vo vedeckej literatúre.

### Osobitné populácie

#### *Pediatrická populácia*

Melfalán je v konvenčnej dávke u detí indikovaný len zriedka a nie je možné uviesť odporúčania.

Vysoká dávka melfalánu spolu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek sa používa pri detskom neuroblastóme a môžu sa použiť odporúčania zohľadňujúce plochu povrchu tela.

Je potrebné preštudovať si tiež odsek o propylénglykole v časti 4.4.

#### Starší pacienti

Hoci je melfalán u populácie starších pacientov často používaný v konvenčnej dávke, nie sú dostupné žiadne špecifické údaje súvisiace s podávaním melfalánu tejto podskupine pacientov.

Skúsenosti s použitím vysokej dávky melfalánu u starších pacientov sú obmedzené. Pred použitím vysokej dávky melfalánu u starších pacientov sa musí zvážiť, či je zabezpečený adekvátny stav výkonnosti a funkcie orgánov.

Obmedzené údaje, ktoré sú k dispozícii, nepodporujú osobitné odporúčania na úpravu dávkovania u starších pacientov dostávajúcich melfalán intravenózne a poukazujú na to, že sa má pokračovať v súčasnej praxi úpravy dávkovania na základe celkového stavu staršieho pacienta a podľa stupňa myelosupresie vzniknutej počas liečby.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Klírens melfalánu, aj keď je variabilný, môže byť u pacientov s poruchou funkcie obličiek znížený.

Z farmakokinetických údajov, dostupných v súčasnosti, nevyplýva absolútne odporúčanie znižovania dávky pri podávaní melfalánu pacientom s poškodením obličiek, z opatrnosti je však vhodné použiť u pacientov s poškodením obličiek na úvod zníženú dávku až do dosiahnutia tolerancie. Keď sa melfalán

používa v konvenčných intravenózných dávkach (8 až 40 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela), odporúča sa znížiť začiatočnú dávku o 50 % a určiť ďalšie dávkovanie podľa stupňa hematologického útlmu.

Pri vysokých intravenózných dávkach melfalánu (100 až 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) nutnosť redukcie dávky závisí od stupňa poškodenia obličiek, od toho, či sa vykonáva reinfúzia hematopoetických kmeňových buniek, a od terapeutickkej naliehavosti.

Orientačne sa pri liečbe vysokými dávkami melfalánu bez transplantácie hematopoetických kmeňových buniek u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) obvykle znižuje dávka o 50 %.

Melfalán vo vysokých dávkach bez transplantácie hematopoetických kmeňových buniek sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Liečba vysokými dávkami melfalánu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek bola úspešná dokonca aj u pacientov so zlyhaním obličiek v konečnom štádiu, závislých od dialýzy. Podrobnosti sa majú preštudovať v príslušnej odbornej literatúre.

Je potrebné preštudovať si tiež odsek o propylénglykole v časti 4.4.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Je potrebné preštudovať si odsek o propylénglykole v časti 4.4.

#### Spôsob podávania

##### *Injekcia/infúzia*

Pokyny na rekonštitúciu a prípadné riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Po rekonštitúcii má mať liek vzhľad číreho roztoku. Pozri časť 6.6.

Melfalán injekčný roztok môže spôsobiť lokálne poškodenie tkaniva, nemá sa teda podávať formou priamej injekcie do periférnej žily. Pri intravenóznom podávaní sa odporúča podať injekčný roztok melfalánu pomaly do rýchlo tečúceho infúzneho roztoku cez injekčný port prekrytý tampónom alebo cez centrálny venózný katéter.

Pri podávaní injekčného roztoku melfalánu vo vysokých dávkach s transplantáciou (autológnej kostnej drene alebo hematopoetických kmeňových buniek) alebo bez nej sa odporúča použiť centrálny venózný katéter, nakoľko pri periférnom podaní môže dôjsť k extravazácii a následnému lokálnemu poškodeniu tkaniva (pozri časť 4.4).

Pri regionálnej arteriálnej perfúzii sa má postupovať podľa podrobného návodu v odbornej literatúre.

### **4.3 Kontraindikácie**

1. Precitlivenosť na melfalán alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
2. Dojčenie (pozri časť 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Melfalán je cytotoxický liek, ktorý patrí do skupiny alkylačných látok.

Melfalán sa má podávať pod vedením odborného onkologického pracovníka, ktoré má zariadenie na pravidelné monitorovanie klinických, biochemických a hematologických účinkov počas podávania a po podaní.

Vzhľadom k súvisiacim rizikám a potrebnej podpornej starostlivosti sa má injekčný melfalán vo vysokých dávkach podávať iba lekármi so skúsenosťami.

Tak ako pri všetkých vysokých dávkach chemoterapie sa musia prijať opatrenia na prevenciu syndrómu z rozpadu nádoru.

Imunizácia živými vakcínami môže u hostiteľov s oslabenou imunitou spôsobiť infekciu. Z tohto dôvodu sa imunizácia živými vakcínami neodporúča.

Oči, koža a sliznica pacienta sa musia chrániť pred kontaktom s injekčným/infúznym roztokom melfalánu alebo rekonštituovaným roztokom.

Keďže je melfalán myelosupresívna látka, je nevyhnutné vykonávať časté vyšetrenia krvného obrazu počas liečby. Ak je to potrebné, dávky sa majú oddialiť alebo upraviť.

Ak by došlo k extravazácii, melfalán môže spôsobiť lokálne poškodenie tkaniva. Nemá sa preto podávať priamou injekciou do periférnej vény.

U pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky melfalánu, je potrebné zvážiť profylaktické podávanie protiinfekčných látok a podávanie krvných derivátov podľa potreby. Pred použitím vysokých dávok melfalánu sa má zvážiť, či je zabezpečený adekvátny stav výkonnosti a funkcie orgánov.

Melfalán sa má používať s opatrnosťou pri pacientoch, ktorí nedávno podstúpili rádioterapiu alebo chemoterapiu s ohľadom na zvýšenú toxicitu na kostnú dreň.

Tak ako počas každej chemoterapie cytotoxickými liekmi, pri liečbe melfalánom sa má dodržiavať spoľahlivý spôsob antikoncepcie až tri mesiace pre mužských pacientov a 6 mesiacov pre ženských pacientov od jej ukončenia. Pri ovariálnom karcinóme sa odporúčajú nehormonálne spôsoby antikoncepcie.

#### *Monitorovanie*

Hlavným vedľajším účinkom je útlm kostnej drene s leukopéniou a s trombocytopéniou. Čas maximálneho útlmu je premenlivý a je potrebné venovať zvýšenú pozornosť monitorovaniu krvného obrazu počas liečby aj po nej, aby sa predišlo nadmernej myelosupresie a nezvratnej aplázie kostnej drene. Hodnoty krvného obrazu môžu po zastavení liečby ďalej klesať, preto sa pri prvom prejave abnormálne vysokého poklesu počtu leukocytov či trombocytov musí liečba dočasne prerušiť.

Incidencia hnačky, vracania a stomatitídy sa stáva prejavom toxicity limitujúcej dávku u pacientov, ktorým sú podávané vysoké intravenózne dávky melfalánu pri autológnej transplantácii kostnej drene. Zdá sa, že predliečenie cyklofosfamidom znižuje závažnosť gastrointestinálneho poškodenia, vyvolaného vysokými dávkami melfalánu. Podrobnosti musia byť preštudované v literatúre.

#### *Tromboembolické príhody*

U pacientov liečených melfalánom v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo talidomidom a prednizónom či dexametazónom je zvýšené riziko hlbkej žilovej trombózy a pľúcnej embólie (pozri časť 4.8). Zdá sa, že riziko je najväčšie počas prvých 5 mesiacov liečby, najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi (napr. fajčenie, hypertenzia, hyperlipidémia a trombóza v anamnéze). Títo pacienti majú byť starostlivo sledovaní a majú sa prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých upraviteľných rizikových faktorov. Odporúčania týkajúce sa tromboprofylaxie a dávkovania/antikoagulačnej liečby sú uvedené v časti 4.2.

Pacientom a lekárom sa odporúča, aby si všímali prejavy a príznaky tromboembolizmu. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku starostlivosť, ak sa u nich objavia príznaky ako dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, opuch rúk a nôh. Ak sa u pacienta objavia tromboembolické príhody, okamžite prerušte liečbu a začnite štandardnú antikoagulačnú liečbu. Po stabilizácii pacienta na antikoagulačnej liečbe a zvládnutí akýchkoľvek komplikácií tromboembolickej príhody sa môže liečba melfalánom v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo talidomidom a prednizónom alebo dexametazónom znovu začať v pôvodnej dávke v závislosti od posúdenia prínosu a rizika. Počas liečby má pacient pokračovať v antikoagulačnej liečbe.

### *Neutropénia a trombocytopénia*

#### *Starší pacienti*

Zvýšená miera hematologickej toxicity, najmä neutropénie a trombocytopénie, bola pozorovaná u novodiagnostikovaného staršieho mnohopočetného myelómu u pacientov liečených melfalánom v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo talidomidom a prednizónom alebo dexametazónom. Pacientom a lekárom sa odporúča, aby si všímali prejavy a príznaky krvácania, vrátane petechií a epistaxy, najmä u pacientov, ktorí dostávajú opísané liečebné režimy (časť 4.8).

#### *Mutagenita*

U zvierat je melfalán mutagénny a u pacientov liečených týmto liekom boli pozorované chromozómové aberácie. Ukázalo sa tiež, že melfalán je karcinogénny u zvierat (časť 5.3) a možnosť podobného účinku treba mať na pamäti pri navrhovaní dlhodobej liečby pacienta.

Potlačenie funkcie vaječníkov s následnou amenoreou sa vyskytuje u významného počtu pacientok pred menopauzou. Niektoré štúdie na zvieratách preukázali, že melfalán môže mať nepriaznivý vplyv na spermatogézu. Preto je možné, že melfalán môže u pacientov mužského pohlavia spôsobiť dočasnú alebo trvalú sterilitu.

#### *Karcinogenita*

##### *Akútna myeloidná leukémia (AML) a myelodysplastické syndrómy (MDS)*

Bolo hlásené, že melfalán, rovnako ako iné alkylačné látky je leukemogénny u ľudí, najmä u starších pacientov po dlhodobej kombinovanej liečbe alebo rádioterapii.

Po použití melfalánu v liečbe ochorení ako amyloidóza, malígny melanóm, mnohopočetný myelóm, makroglobulinémia, syndróm chladových aglutinínov a ovariálny karcinóm bol hlásený výskyt prípadov akútnej leukémie.

Pri porovnaní pacientok s ovariálnym karcinómom, ktoré užívali alkylačné látky, s pacientkami, ktoré ich neužívali, sa preukázalo, že používanie alkylačných látok, vrátane melfalánu, významne zvyšovalo výskyt akútnej leukémie.

Keď sa uvažuje o použití melfalánu, musí sa zvážiť pomer medzi rizikom vzniku leukémie z liečby a potenciálnym terapeutickým prínosom, najmä ak sa zvažuje použitie melfalánu v kombinácii s talidomidom alebo lenalidomidom a prednizónom, keďže sa ukázalo, že tieto kombinácie môžu zvýšiť leukomogénne riziko. Pred liečbou, počas liečby a po liečbe preto musia lekári pacienta vždy vyšetrovať obvyklými meraniami, aby sa zabezpečilo včasné zistenie rakoviny a v prípade potreby sa začala liečba.

#### *Solidne tumory*

Použitie alkylačných látok je spojené s rozvojom druhej primárnej malignity (DPM). Najmä melfalán v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom a v menšej miere s talidomidom a prednizónom sa spája so zvýšeným rizikom solídneho tumoru DPM u starších pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom.

Pred podaním melfalánu sa majú zhodnotiť charakteristiky pacientov (napr. vek, etnická príslušnosť), primárne indikácie a spôsoby liečby (napr. radiačná terapia, transplantácia), ako aj environmentálne rizikové faktory (napr. fajčenie). Pri zvažovaní použitia melfalánu je potrebné zvážiť riziko v porovnaní s potenciálnym terapeutickým prínosom.

#### *Antikoncepcia*

Vzhľadom na zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu u pacientov liečených melfalánom v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo v kombinácii s talidomidom a prednizónom alebo dexametazónom sa kombinované perorálne antikoncepcné tablety neodporúčajú. Ak pacientka v súčasnosti užíva kombinovanú perorálnu antikoncepciu mala by prejsť na inú spoľahlivú antikoncepcnú metódu (t. j. progesterónom inhibujúci ovuláciu len tablety ako je dezogestrel, bariérová metóda atď.). Riziko venózneho tromboembolizmu pretrváva 4 – 6 týždňov po vysadení kombinovanej perorálnej antikoncepcie.

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek sa má počiatočná dávka intravenózneho lieku znížiť o 50 %, pričom sa potom stanoví podľa hematologickej odpovede. Takýchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať kvôli uremickej supresii kostnej drene. Dočasné významné zvýšenie močoviny v krvi sa pozorovalo v počiatočných štádiách liečby u pacientov s myelómom s poškodením obličiek (pozri časť 4.2 a 4.8).

### *5 % etanol (alkohol)*

Tento liek obsahuje 5 % etanol (alkohol), t. j. 0,4 g na injekčnú liekovku.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

### *Propylénglykol*

Tento liek obsahuje propylénglykol, ktorý môže vyvolať účinky ako konzumácia alkoholu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene vyžadujú lekárske sledovanie.

Súbežné podávanie s akýmkoľvek substrátom alkoholdehydrogenázy, ako napríklad s etanolom, môže u detí mladších ako 5 rokov vyvolať nežiaduce účinky.

### *Sodík*

Tento liek obsahuje 53,5 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 2,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Sedem injekčných liekoviek predstavuje najnižšie množstvo injekčných liekoviek, pri ktorom sa dosiahne/prekročí hranica 17 mmol (391 mg) sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Živé vakcíny

Imunizácia živými vakcínami sa u pacientov so zníženou imunitou neodporúča (pozri časť 4.4).

### Kyselina nalidixová

Kyselina nalidixová spolu s vysokou intravenóznou dávkou melfalánu zapríčinila u detí úmrtia v dôsledku hemoragickej enterokolitídy. Je potrebné vyhýbať sa liečbe melfalánom spolu s kyselinou nalidixovou.

### Busulfán

Pri pediatrickej populácii bolo pre režim busulfánu-melfalánu hlásené, že podávanie melfalánu skôr ako 24 hodín po poslednom perorálnom podaní busulfánu môže spôsobiť vznik toxicít.

### Cyklosporín

Porucha funkcie obličiek bola popísaná u pacientov s transplantáciou kostnej drene, ktorým bol intravenózne podaný melfalán a následne cyklosporín na prevenciu ochorenia spôsobujúceho reakciu štepu proti hostiteľovi (GVHD).

Etanol: je potrebné preštudovať si odsek o propylénglykole v časti 4.4 vyššie.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Antikoncepcia pre mužov a ženy vo fertilnom veku

Tak ako pri každej liečbe cytotoxickými liekmi, pacienti a pacientky liečené melfalánom majú používať účinný a spoľahlivý spôsob antikoncepcie až do uplynutia troch mesiacov pre mužských pacientov a 6 mesiacov pre ženských pacientov od ukončenia liečby. U pacientok s ovariálnym karcinómom je potrebné vyhnúť sa hormonálnej antikoncepcii.

### Gravidita

Údaje o použití melfalánu u tehotných žien neexistujú alebo sú obmedzené. V štúdiách na zvieratách bola zistená reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Riziko pre človeka nie je známe, ale vzhľadom na mutagénne vlastnosti a štrukturálnu podobnosť melfalánu so známymi teratogénnymi zlúčeninami je možné, že melfalán môže spôsobovať kongenitálne malformácie u potomkov pacientok liečených týmto liekom.

Melfalán sa počas gravidity nemá používať, a najmä počas prvého trimestra pokiaľ to lekár nepovažuje za jednoznačne nevyhnutné. V každom jednotlivom prípade musí byť potenciálne riziko pre plod v rovnováhe s očakávaným prínosom pre matku.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa melfalán alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Vzhľadom na jeho mutagénne vlastnosti je melfalán počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

### Fertilita

U žien pred menopauzou melfalán potláča ovariálnu funkciu, čo u významného počtu pacientok pred menopauzou spôsobuje amenoreu.

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že melfalán môže mať nežiaduce účinky na spermatogézu (pozri časť 5.3). Preto je možné, že melfalán môže spôsobiť dočasné alebo trvalé nežiaduce účinky na mužskú fertilitu.

Odporúča sa, aby muži, ktorí dostávajú liečbu melfalánom nespodili dieťa počas liečby a po dobu až 3 mesiacov po jej ukončení a aby pred zahájením liečby konzultovali možnosť konzervácie spermií z dôvodu možnosti nezvratnej neplodnosti v dôsledku liečby melfalánom.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neexistujú údaje o vplyve liečby melfalánom na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakologického profilu sa takýto vplyv nepredpokladá. Pri poradenstve pre pacientov liečených na malígne ochorenie sa odporúča, aby bol zvážený ich celkový zdravotný stav.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Pre tento liek neexistuje moderná klinická dokumentácia, ktorú možno použiť ako podpornú pomôcku na určenie frekvencie nežiaducich účinkov. Výskyt nežiaducich účinkov sa môže líšiť v závislosti od indikácie a použitej dávky a tiež od toho, či sa liek podáva v kombinácii s inými liekmi.

Na klasifikáciu frekvencie výskytu sa použila nasledujúca konvencia: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nie je možné určiť z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Frekvencia výskytu</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	neznáme	sekundárna akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	myelosupresia vedúca k leukopénii, trombocytopénii, neutropénii <sup>1</sup> a anémii
	zriedkavé	hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	hypersenzitivita <sup>2</sup> (pozri Poruchy kože a podkožného tkaniva)

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Frekvencia výskytu</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc a fibróza pľúc (vrátane smrteľných prípadov)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	pri vysokých dávkach: nauzea, vracanie a hnačka; stomatitída
	zriedkavé	stomatitída pri konvenčných dávkach
Poruchy pečene a žilových ciest	zriedkavé	hepatálne poruchy v rozsahu od abnormálnych výsledkov vyšetrení funkcie pečene po klinické prejavy ako hepatitída a žltacka; venookluzívna choroba po liečbe vysokými dávkami
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	alopécia pri vysokých dávkach
	časté	alopécia pri konvenčných dávkach
	zriedkavé	makulopapulózna vyrážka a pruritus (pozri tiež Poruchy imunitného systému)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva <sup>3</sup>	veľmi časté	svalová atrofia, fibróza svalov, myalgia, zvýšená hladina kreatínínfosfokinázy v krvi
	časté	kompartmentový syndróm
	neznáme	nekróza svalstva, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	zvýšenie hladiny urey v krvi <sup>4</sup>
	neznáme	akútne poškodenie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	neznáme	azoospermia, amenorea
Poruchy ciev <sup>5</sup>	neznáme	hlboká žilová trombóza pľúcna embólia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	subjektívny a prechodný pocit tepla a/alebo mravčenia
	časté	zápal sliznice

<sup>1</sup>. Zvýšená miera hematologickej toxicity, najmä neutropénie a trombocytopenie, bola pozorovaná u novodiagnostikovaného staršieho mnohopočetného myelómu u pacientov liečených melfalánom v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo talidomidom a prednizónom alebo dexametazónom (pozri časť 4.4).

<sup>2</sup>. Alergické reakcie na melfalán ako urtikária, opuch, kožná vyrážka a anafylaktický šok boli po úvodnom alebo neskoršom podaní, najmä intravenóznom podaní, hlásené menej často. V súvislosti s týmito udalosťami bola tiež zriedkavo hlásená zástava srdca.

<sup>3</sup>. Iba pri infúzii melfalánu po podaní regionálnej perfúzie v končatine.

<sup>4</sup>. Dočasné výrazné zvýšenie hladiny urey v krvi bolo pozorované v skorých fázach liečby melfalánom u pacientov s myelómom s poruchou obličiek.

<sup>5</sup>. Klinicky významné nežiaduce reakcie spojené s použitím melfalánu v kombinácii s talidomidom a prednizónom alebo dexametazónom a v menšom rozsahu s lenalidomidom a prednizónom zahŕňajú: hlbokú žilovú trombózu a pľúcnu embóliu (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky a prejavy

Najpravdepodobnejšími prejavmi akútneho perorálneho predávkovania sú gastrointestinálne účinky zahŕňajúce nauzeu, vracanie a hnačku. Okamžité prejavy akútneho intravenózneho predávkovania zahŕňajú nauzeu a vracanie. Môže nasledovať aj poškodenie slizníc gastrointestinálneho traktu a po predávkovaní bola hlásená aj hnačka, niekedy hemoragická. Hlavným toxickým účinkom je myelosupresia vedúca k leukopénii, trombocytopénii a anémii.

### Liečba

Ak je to potrebné, majú sa vykonať všeobecné podporné opatrenia spolu s podaním vhodnej transfúzie krvi a trombocytov a má sa zvážiť hospitalizácia, profylaxia antibiotikami a použitie hematologických rastových faktorov.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. Krvný obraz sa má starostlivo sledovať minimálne štyri týždne po predávkovaní, kým sa nepreukáže zlepšenie stavu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká a imunomodulátory, cytostatiká. Alkylačné látky. Analógy horčičného dusíka; ATC kód: L01AA03.

### Mechanizmus účinku

Melfalán je bifunkčná alkylačná látka s niektorými imunosupresívnymi vlastnosťami. Vytváranie uhlíkových intermediárnych zlúčenín z každej z dvoch bis-2-chlóretylových skupín umožňuje alkyláciu prostredníctvom kovalentnej väzby s dusíkom guanínu DNA v polohe 7, čím sa premostia dve vlákna DNA a zabráni sa replikácii buniek.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Absorpcia perorálneho melfalánu je vysoko variabilná z hľadiska času prvého výskytu liečiva v plazme a najvyššej plazmatickej koncentrácie.

V štúdiách absolútnej biologickej dostupnosti melfalánu bola priemerná absolútna biologická dostupnosť v rozmedzí od 56 do 85 %.

Môže sa použiť intravenózne podanie, aby sa predišlo variabilite v absorpcii súvisiacej s myeloablatívnou liečbou.

#### Distribúcia

Väzba melfalánu na plazmatické bielkoviny je stredne silná, pričom hlásené percento väzby je v rozsahu od 69 % do 78 %. Existujú dôkazy o tom, že väzba na bielkoviny je lineárna v rozmedzí plazmatických koncentrácií zvyčajne dosahovaných pri liečbe štandardnými dávkami, ale väzba sa môže stať závislou od koncentrácie pri koncentráciách pozorovaných pri liečbe vysokými dávkami. Hlavnou bielkovinou, na ktorú sa melfalán viaže, je sérový albumín, pričom väzba naň predstavuje 55 % až 60 % z väzby a z 20 % sa viaže na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín. Štúdie väzby melfalánu okrem toho odhalili existenciu ireverzibilnej zložky, ktorú je možné pripísať alkylačnej reakcii s plazmatickými bielkovinami.

Po podaní 2-minútovej infúzie v dávkach od 5 do 23 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (približne 0,1 až 0,6 mg/kg telesnej hmotnosti) 10 pacientom s ovariálnym karcinómom alebo mnohopočetným

myelómom bol priemerný distribučný objem v ustálenom stave  $29,1 \pm 13,6$  litrov a v centrálnom kompartmente  $12,2 \pm 6,5$  litrov.

U 28 pacientov s rôznymi malignitami, ktorým boli podané dávky medzi 70 a 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela vo forme dvoj- až 20-minútových infúzií, bol priemerný distribučný objem v ustálenom stave  $40,2 \pm 18,3$  litrov a v centrálnom kompartmente  $18,2 \pm 11,7$  litrov.

U 11 pacientov s pokročilým malígnym melanómom bol po hypertermickej (39 °C) perfúzii dolnej končatiny s melfalánom v dávke 1,75 mg/kg telesnej hmotnosti zaznamenaný priemerný distribučný objem v ustálenom stave  $2,87 \pm 0,8$  litrov a v centrálnom kompartmente  $1,01 \pm 0,28$  litrov.

Melfalán vykazuje obmedzený prienik hematoencefalickou bariérou. Niekoľkí výskumníci odobrali vzorky mozgovomiechového moku a nezistili žiadne merateľné liečivo. Nízke koncentrácie (~10 % koncentrácie v plazme) boli pozorované v štúdií s jednorazovou vysokou dávkou podanou deťom.

#### Biotransformácia

*In vivo* a *in vitro* údaje svedčia o tom, že hlavným faktorom polčasu liečiva u človeka je skôr spontánna degradácia ako enzymatický metabolizmus.

Metabolity monohydroxymelfalán a dihydroxymelfalán boli detegované v plazme s dosiahnutím maximálnych hladín asi po 60 minútach (monohydroxymelfalán) a 105 minútach (dihydroxymelfalán).

#### Eliminácia

U 13 pacientov, ktorí užívali melfalán v perorálnej forme v dávke 0,6 mg/kg telesnej hmotnosti, bol konečný plazmatický eliminačný polčas v priemerne  $90 \pm 57$  minút s 11 % liečiva v moči po 24 hodinách.

U 8 pacientov, ktorým bola podaná jednorazová bolusová dávka 0,5 až 0,6 mg/kg telesnej hmotnosti, bol hlásený kompozitný iníciačný polčas  $7,7 \pm 3,3$  minút a terminálny polčas  $108 \pm 20,8$  minút.

Po podaní 2-minútovej infúzie v dávkach od 5 do 23 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (približne 0,1 až 0,6 mg/kg telesnej hmotnosti) 10 pacientom s ovariálnym karcinómom alebo mnohopočetným myelómom bol spojený iníciačný polčas  $8,1 \pm 6,6$  minút a terminálny polčas  $76,9 \pm 40,7$ . Bol zaznamenaný priemerný klírens  $342,7 \pm 96,8$  ml/min.

U 15 detí a 11 dospelých bol po vysokých intravenózných dávkach melfalánu (140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) s forsírovanou diurézou zistený priemerný iníciačný polčas  $6,5 \pm 3,6$  minút a terminálny polčas  $41,4 \pm 16,5$  minút. Priemerný iníciačný polčas  $8,8 \pm 6,6$  minút a terminálny polčas  $73,1 \pm 45,9$  minút bol zaznamenaný u 28 pacientov s rôznymi malignitami, ktorým boli podané dávky medzi 70 a 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela vo forme 2- až 20-minútových infúzií. Priemerný klírens bol  $581,5 \pm 182,9$  ml/min.

U 11 pacientov s pokročilým malígnym melanómom bol po hypertermickej (39 °C) perfúzii dolnej končatiny s 1,75 mg/kg telesnej hmotnosti priemerný iníciačný polčas  $3,6 \pm 1,5$  minút a terminálny polčas  $46,5 \pm 17,2$  minút. Bol zaznamenaný priemerný klírens  $55,0 \pm 9,4$  ml/min.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Porucha funkcie obličiek

Klírens melfalánu môže byť pri poruche funkcie obličiek znížený (pozri časť 4.2 a 4.4).

##### Starší pacienti

Nebola dokázaná žiadna korelácia medzi vekom a klírensom melfalánu alebo konečným eliminačným polčasom (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

## **Mutagenita**

Melfalán je u zvierat mutagénny.

## **Reprodukčná toxicita**

Reprodukčné štúdie na potkanoch s použitím jednorazovej intraperitoneálnej injekcie melfalánu v dávke 0,48-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) odhalili embryoletálne a teratogénne účinky. Vrodené anomálie zahŕňali anomálie mozgu (nedostatočný vývoj, deformácia, meningokéla a encefalokéla), oka (anoftalmia a mikroptalmus), zmenšenie dolnej čeluste a chvosta a hepatokéla. Po expozícii minimálnej dávke 0,48-násobku MRHD a 0,81-násobku MRHD na 6. a 9., 13. deň sa vyskytli veľké straty plodu a pozorovali sa fetálne abnormality. Jednorazová dávka 2,42-násobku MRHD na 12. a 14. deň viedla k embryoletálite (30 %), ale nie k abnormalitám plodu (pozri časť 4.6).

## **Štúdie plodnosti**

U myší preukázal melfalán v klinicky relevantných expozičných hladinách reprodukčné účinky, ktoré možno pripísať cytotoxicite v určitých štádiách zárodočných buniek a vyvolal dominantné letálne mutácie a dedičné translokácie v post-meiotických zárodočných bunkách, najmä v strednom až neskorom štádiu spermatíd.

Samice dostávali melfalán v klinicky relevantných expozičných hladinách a potom boli umiestnené s neliečeným samcom počas väčšiny ich reprodukčného života. K výraznému zníženiu veľkosti vrhu došlo počas prvého intervalu po liečbe, po ktorom nasledovalo takmer úplné zotavenie. Potom nastal postupný pokles veľkosti vrhu. Bolo to súčasne so znížením podielu produktívnych žien, čo je nález spojený s indukovaným znížením počtu malých folikulov (pozri časť 4.6).

## **Genotoxicita**

Melfalán bol testovaný na genotoxicitu v mnohých krátkodobých testoch *in vitro* aj *in vivo*.

U myší intraperitoneálne podávanie melfalánu v dávkach 0,10-3,25-násobku MRHD zvýšilo frekvencie dominantných letálnych mutácií, chromozomálnych aberácií, sesterkej chromatickej výmeny, mikrojadier a zlomov reťazcov DNA.

Pozorované mutácie vznikli primárne z veľkých delécií v postspermatogoniálnych bunkách, zatiaľ čo iné typy mutagénnych mechanizmov prevládli v spermatogoniálnych bunkách.

Tieto údaje *in vivo* podporujú štúdie *in vitro*, ktoré ukazujú, že liečba bunkovej kultúry melfalánom v koncentráciách v rozmedzí od 0,1 do 25  $\mu\text{m}$  tiež vyvolala poškodenie DNA.

Okrem toho vyvolala aneuploidiu a recesívne letálne mutácie viazané na pohlavie na *Drosophila* a mutáciu u baktérií. Bola pozitívna so všetkými kmeňmi v Amesovom teste pri koncentráciách 200  $\mu\text{g}/\text{miska}$  a vyšších. Mutagénna aktivita melfalánu sa zvýšila 3-násobne v prítomnosti pečeneých S9 metabolizujúcich prípravkov, čo je neočakávané, pretože sa predpokladá, že melfalán nevyžaduje aktiváciu pečene na vyvolanie cytotoxického účinku.

## **Karcinogenita**

Melfalán je priamo pôsobiaca alkylačná látka, ktorá je karcinogénna prostredníctvom genotoxického mechanizmu, ktorý je dostatočne poporený štúdiami na zvieratách.

Vývoj neoplastických nádorov u potkanov bol hlásený po intraperitoneálnom podaní melfalánu v dávkach 0,15-1,61-násobku MRHD; u myší bol karcinogénny potenciál pozorovaný pri dávkach 0,02-1,39-násobku MRHD.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Prášok

povidón

kyselina chlorovodíková, zriedená (na úpravu pH)

#### Rozpúšťadlo

dihydrát citrónanu sodného

propylénglykol

etanol

voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Melfalán nie je kompatibilný s infúznymi roztokmi, ktoré obsahujú dextrózu, a odporúča sa používať iba injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorený prášok a rozpúšťadlo: 3 roky.

Rekonštituovaný roztok: rekonštituovaný liek sa má použiť ihneď. Všetko nepoužitú množstvo sa má zlikvidovať. Melfalán má obmedzený čas použiteľnosti a rýchlosť jeho rozpadu sa rýchlo zvyšuje so zvyšujúcou sa teplotou.

Rekonštituovaný a ďalej zriedený infúzny roztok: celkový čas od začiatku rekonštitúcie po dokončenie infúzie pri izbovej teplote (približne 25 °C) nemá prekročiť 1,5 hodiny.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Prášok: injekčná liekovka z číreho skla typu I uzatvorená zátkou z brómbytulovej gummy, potiahnutou fluórovaným polymérom a vyklápacím hliníkovým viečkom s oranžovým tlačidlom z polypropylénu. Injekčné liekovky môžu, ale nemusia byť vybavené sťahovacou fóliou.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka obsahujúca 50 mg melfalánu.

Rozpúšťadlo: injekčná liekovka z číreho skla typu I uzatvorená zátkou z brómbytulovej gummy, potiahnutou fluórovaným polymérom a vyklápacím hliníkovým viečkom s oranžovým tlačidlom z polypropylénu.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka s obsahom 10 ml.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom a 1 injekčnú liekovku s rozpúšťadlom.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Nariadenia týkajúce sa správneho zaobchádzania a likvidácie cytotoxických liekov musia byť dodržané:

- Zdravotnícky personál musí byť zaškolený na rekonštitúciu lieku.

- Z manipulácie s týmto liekom musia byť vylúčené gravidné pracovníčky.
- Zdravotnícky personál musí mať pri rekonštitúcii lieku vhodné ochranné oblečenie s maskou tváre, bezpečnostnými okuliarmi a rukavicami.
- Všetky predmety používané pri podávaní lieku alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia odkladať do vriec na kontaminovaný odpad, určených na spaľovanie pri vysokých teplotách. Odpady v tekutom stave sa musia zmyť väčším množstvom vody.

V prípade náhodného kontaktu melfalánu s očami si oči okamžite vypláchnite chloridom sodným alebo väčším množstvom vody a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. V prípade kontaktu melfalánu s kožou si okamžite umyte postihnuté miesta mydlom a väčším množstvom studenej vody a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Rozliaty roztok sa musí ihneď utrieť vlhkou papierovou utierkou, ktorá potom musí byť bezpečne zlikvidovaná. Kontaminované povrchy sa musia umyť väčším množstvom vody.

### Rekonštitúcia

Melfalán sa má pripravovať pri izbovej teplote (približne 25 °C) rekonštitúciou prášku s dodaným rozpúšťadlom.

Je dôležité, aby mal prášok a rozpúšťadlo pred začatím rekonštitúcie izbovú teplotu (približne 25 °C).

Jednorazovo sa má rýchlo pridať 10 ml rozpúšťadla do injekčnej liekovky s práškom pomocou sterilnej injekčnej ihly a injekčnej striekačky. Pri rekonštitúcii je na prepichnutie zátky injekčnej liekovky potrebné použiť injekčnú ihlu o veľkosti 21 G alebo väčšiu. Na bezproblémové a účinné prepichnutie je potrebné ihlu do zátky vsunúť kolmo, bez krútenia, nie príliš rýchlo ani príliš silno. Injekčnú liekovku ihneď dôrazne pretrepte (približne počas 5 minút), až kým nedosiahnete číry roztok bez viditeľných častíc. Rýchle pridanie rozpúšťadla a okamžité dôrazné pretrepanie je dôležité pre správne rozpustenie.

Pretrepanie roztoku vedie k značnému počtu veľmi malých vzduchových bublín. Tie budú prítomné 2 až 3 minúty, pretože výsledný roztok je pomerne viskózný. To môže sťažiť posúdenie čírosti roztoku.

Každá injekčná liekovka musí byť osobitne rekonštituovaná týmto spôsobom. Výsledný roztok obsahuje ekvivalent 5 mg/ml bezvodého melfalánu. Nedodržanie vyššie uvedených krokov prípravy môže spôsobiť neúplné rozpustenie melfalánu.

Roztok melfalánu má obmedzenú stabilitu a má sa pripraviť bezprostredne pred použitím.

Rekonštituovaný roztok sa nemá uchovávať v chladničke, pretože tým dochádza k precipitácii.

### Prímes

Pridajte 10 ml vyššie uvedeného rekonštituovaného roztoku s koncentráciou 5 mg/ml bezvodého melfalánu do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného. Dôkladne zmiešajte tento zriedený roztok až do dosiahnutia nominálnej koncentrácie 0,45 mg/ml bezvodého melfalánu.

Keď sa melfalán ďalej zriedi v infúznom roztoku, má zníženú stabilitu a rýchlosť rozpadu sa rýchlo zvyšuje so zvyšujúcou sa teplotou. **Ak sa infúzia s melfalánom podáva pri izbovej teplote približne 25 °C, celkový čas od prípravy roztoku po dokončenie infúzie nemá prekročiť 1,5 hodiny.**

Melfalán nie je kompatibilný s infúznymi roztokmi, ktoré obsahujú dextrózu, a odporúča sa používať iba injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Ak sa v rekonštituovaných alebo zriedených roztokoch objaví viditeľné zakalenie alebo kryštalizácia, liek sa musí zlikvidovať.

### Likvidácia

Všetky roztoky, nepoužité do 1,5 hodiny, majú byť zlikvidované podľa štandardných pokynov na zaobchádzanie a likvidáciu cytotoxických liekov.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami týkajúcimi sa cytotoxických liekov.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Tillomed Malta Limited  
Tower Business Centre 2nd floor,  
Tower Street, SWATAR BIRKIRKARA,  
BKR4013, MALTA

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0177/19-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12.júna 2019  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 07.novembra 2023

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2026