KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MELFAROM 50 mg enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 50 mg melfalan eşdeğer 55,98 mg melfalan hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Çözücü içeren flakon:

Propilen glikol……6 mL

Etanol (%96)……..0,52 mL

Sodyum sitrat…….200 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti için liyofilize toz ve çözücü

Liyofilize toz: Beyaz ila soluk sarı liyofilize toz

Çözücü: Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MELFAROM, konvansiyonel intravenöz dozlarda, multipl miyelom ve over kanserinin tedavisinde endikedir.

MELFAROM, yüksek intravenöz dozlarda, hematopoetik kök hücre nakli ile veya olmaksızın, multipl miyelom ve çocukluk nöroblastomunun tedavisinde endikedir.

Bölgesel arteriyel perfüzyon ile uygulanan MELFAROM, ekstremitelerde lokalize malign melanom ve ekstremitelerde lokalize yumuşak doku sarkomunun tedavisinde endikedir.

MELFAROM yukarıdaki endikasyonlarda tek başına veya diğer sitotoksik ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Genel:

Melfalan genel alkilleyici ajanlar grubuna ait sitotoksik bir ilaçtır. Melfalan sadece bu ajanlar ile malignan hastalıkların tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından uygulanmalıdır.

Melfalan miyelosupresant olduğundan tedavi sırasında sık sık kan sayımları yapmak ve gerekli durumlarda ilacın uygulamasını ertelemek ya da ayarlamak önemlidir.

Multipl miyelom: MELFAROM enjeksiyon fasılalı şekilde tek başına veya diğer sitotoksik ilaçlarla birlikte uygulanmaktadır. Bir dizi rejime prednizon uygulaması dahil edilmiştir.

Tek ajan olarak kullanıldığında, tipik intravenöz dozaj programı, bu periyod boyunca periferik kan sayısında bir düzelme olması kaydıyla, uygun aralıklarla tekrarlanan (ör. 4 haftada bir) 0,4 mg/kg vücut ağırlığıdır (16 mg/m^2 vücut yüzey alanı). Yüksek doz rejimleri genellikle 100 ve 200 mg/m^2 vücut yüzey alanı (yaklaşık 2,5 ila 5 mg/kg vücut ağırlığı) arasında tek intravenöz dozları içerir, ancak 140 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozu aşan dozları müteakip otolog kemik iliği kurtarma tedavisi zaruri hale gelir. Hidrasyon ve zorlu diürez de önerilmektedir.

Over karsinomu: Tek ajan olarak intravenöz yoldan kullanıldığında, sıklıkla 4 haftalık aralıklarla verilen 1 mg/kg vücut ağırlığı (yaklaşık 40 mg/m^2 vücut yüzey alanı) doz kullanılmıştır.

Diğer sitotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında, 4-6 haftalık aralıklarla, 0,3 ve 0,4 mg/kg vücut ağırlığı (yaklaşık 12-16 mg/m^2 vücut yüzey alanı) arasındaki intravenöz dozlar kullanılmıştır.

İleri evre nöroblastom: Otolog kemik iliği kurtarma tedavisi ile birlikte, tek başına veya radyoterapi ve/veya diğer sitotoksik ilaçlar ile beraber, 100 ve 240 mg/m^2 vücut yüzey alanı arasındaki dozlar (bazen eşit olarak üç ardışık güne bölünen) kullanılmıştır.

Malign melanom: MELFAROM ile bölgesel hipertermik perfüzyon, erken malign melanom için cerrahiye bir yardımcı tedavi olarak ve ileri evre fakat lokalize hastalık için palyatif tedavi olarak kullanılmıştır. Perfüzyon tekniği ve kullanılacak dozun ayrıntıları için bilimsel literatüre başvurulmalıdır. Tipik doz aralığı, üst ekstremite perfüyonları için 0,6-1 mg/kg vücut ağırlığı ve alt ekstremite perfüyonları için 0,8-1,5 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Yumuşak doku sarkomu: MELFAROM ile bölgesel hipertermik perfüzyon, genellikle cerrahi ile birlikte, lokalize yumuşak doku sarkomunun tüm evrelerinin tedavisinde kullanılmıştır.

Tipik doz aralığı, üst ekstremite perfüyonları için 0,6-1 mg/kg vücut ağırlığı ve alt ekstremite perfüyonları için 0,8-1,4 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Uygulama şekli:

Parenteral uygulama:

MELFAROM, yalnız intravenöz kullanım ve bölgesel arteriyel perfüzyon içindir.

MELFAROM enjeksiyonu 140 mg/m^2 üzerindeki dozlarda hematopoetik kök hücre kurtarma tedavisi olmadan verilmemelidir.

İntravenöz uygulama için, MELFAROM enjeksiyon çözeltisinin, temizlenmiş enjeksiyon kanalı yoluyla hızlı akışlı bir intravenöz infüzyon çözeltisine yavaş yavaş enjekte edilmesi önerilmektedir.

Eğer hızlı akışlı bir infüzyona doğrudan enjeksiyon uygun değilse, MELFAROM enjeksiyon çözeltisi bir infüzyon torbasında seyreltilmiş olarak uygulanabilir.

MELFAROM'un olası ekstravazasyonundan kaçınmak için dikkat edilmelidir ve periferik venöze erişimin zayıf olduğu durumlarda bir santral venöz kateter kullanımı düşünülmelidir.

Eğer yüksek doz MELFAROM enjeksiyonu otolog kemik iliği nakli ile veya olmaksızın uygulanıyorsa, bir santral venöz kateter ile uygulama önerilmektedir.

Bölgesel arteriyel perfüzyon için, ayrıntılı metodoloji için literatüre başvurulmalıdır.

Uygulama öncesinde tıbbi ürünün sulandırılması ve seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Değişkenlikler görülse bile böbrek yetmezliği olan hastalarda MELFAROM'un klirensi azalabilmektedir.

Halihazırda mevcut farmakokinetik veriler, böbrek yetmezliği olan hastalara MELFAROM uygulanırken mutlak bir doz azaltımına gerekçe oluşturmamaktadır, ancak tolerans belirlenene kadar azaltılmış bir başlangıç dozu kullanmak ihtiyatlı bir yaklaşım olabilir.

MELFAROM enjeksiyonu konvansiyonel intravenöz dozlarda uygulandığında (16-40 mg/m^2 vücut yüzey alanı), başlangıç dozunun %50 azaltılması ve müteakip dozun hematolojik süpresyonun derecesine göre belirlenmesi önerilmektedir.

Yüksek MELFAROM dozları için (100-240 mg/m^2 vücut yüzey alanı), doz azaltımı ihtiyacı böbrek yetmezliğinin derecesine, otolog kemik iliği kök hücre reinfüze edilip edilmediğine ve

terapötik ihtiyaca bağlıdır. MELFAROM enjeksiyon, 140 mg/m2 vücut yüzey alanı dozu aşan dozlarda, otolog kemik iliği kurtarma tedavisi olmadan verilmemelidir.
Bir rehber olarak, orta-şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 - 50 ml/dakika) hematopoetik kök hücre kurtarma tedavisi olmadan, yüksek doz MELFAROM tedavisi için %50 doz azaltımı normaldir. Daha şiddetli böbrek yetmezliği olan yüksek doz MELFAROM (140 mg/m^2 vücut yüzey alanı üzeri) hematopoetik kök hücre kurtarma tedavisi olmadan kullanılmamalıdır.
Kök hücre kurtarma tedavisi ile yüksek doz MELFAROM son evre böbrek yetmezliği olan diyalize bağlı hastalarda bile başarı ile kullanılmıştır. Ayrıntılar için ilgili literatüre başvurulmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda uygulanması ile ilgili herhangi bir spesifik bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Konvansiyonel dozlarda MELFAROM, çocuklarda yalnız nadir şekilde endikedir ve dozaj kılavuzları belirtilmemiştir.
Kemik iliği kurtarma tedavisinin eşlik ettiği yüksek doz MELFAROM enjeksiyonu çocukluk çağı nöroblastomunda kullanılmıştır ve yetişkinler için hazırlanan vücut yüzey alanına dayalı dozaj kılavuzları kullanılabilir.

Geriyatrik popülasyon:
Konvansiyonel dozlarda MELFAROM yaşlılarda sıklıkla kullanılmasına rağmen, bu hasta alt grubuna uygulanması ile ilgili herhangi bir spesifik bilgi yoktur.
Yaşlı hastalarda yüksek doz MELFAROM kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Yaşlı hastalarda yüksek doz MELFAROM enjeksiyonu kullanımından önce, performans durumlarını ve organ fonksiyonlarının uygun olduğunun güvence altına alınmasına dikkat edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar
Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listesi bulunan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MELFAROM, genel alkilleyici ajanlar sınıfında yer alan sitotoksik bir ilaçtır. MELFAROM yalnızca, bu tür ajanlarla malign hastalık yönetiminde deneyimli hekimler tarafından reçete edilmelidir. Tüm yüksek doz kemoterapiler ile olduğu gibi, tümör lizis sendromunu önlemek için önlemler alınmalıdır.

Canlı bir organizma aşısı kullanılan immünizasyon, immünitesi zayıflamış konakçıda enfeksiyona neden olma potansiyeline sahiptir. Bundan dolayı, canlı organizma aşısı ile immünizasyon önerilmez.

MELFAROM miyelosüpresif bir ilaç olduğundan dolayı, tedavi boyunca sık sık kan sayımı gereklidir ve gerekli olduğunda doz geciktirilmeli veya ayarlanmalıdır

MELFAROM enjeksiyonu çözeltisi ekstravazasyon meydana geldiğinde lokal doku hasarına neden olabilir; bundan dolayı periferik damara doğrudan enjeksiyon yoluyla uygulanmamalıdır.

MELFAROM enjeksiyon çözeltisinin, temizlenmiş enjeksiyon kanalı veya merkezi venöz kateter yoluyla hızlı akışlı bir intravenöz infüzyon çözeltisine yavaş yavaş enjekte edilerek uygulanması önerilmektedir.

İlgili zararlar ve destek tedavisi ihtiyacı dikkate alındığında, MELFAROM enjeksiyon uygun imkanlara sahip uzmanlık merkezleri ile sınırlandırılmalı ve yalnız deneyimli klinik tedavi uzmanları tarafından uygulanmalıdır.

Yüksek doz MELFAROM enjeksiyon alan hastalarda, profilaktik anti-infektif ajanların uygulanmasına ve gerektiğinde kan ürünlerinin kullanımı düşünülmelidir.

Yüksek doz MELFAROM enjeksiyonu kullanımından önce, performans durumlarını ve organ fonksiyonlarının uygun olduğunun güvence altına alınmasına dikkat edilmelidir. MELFAROM enjeksiyon 140 mg/m^2 üzerindeki dozlarda hematopoetik kök hücre kurtarma tedavisi olmadan verilmemelidir.

Tüm sitotoksik kemoterapiler ile olduğu gibi, MELFAROM için de, partnerlerden biri ilaç kullandığı sürece, uygun doğum kontrol önlemleri uygulanmalıdır.

Melfalan ile güvenli çalışma

Melfalan formülasyonlarına ilişkin çalışmalar İngiltere Kraliyet Farmasötik Topluluğu Çalışma Grubu'nun sitotoksik ajanlarla güvenli çalışmaya ilişkin kılavuzları takip edilerek gerçekleştirilmelidir.

İzleme

MELFAROM güçlü bir miyelosüpresif bir ajan olduğundan dolayı, aşırı miyelosüpresyon olasılığı ve geri dönüşümsüz kemik iliği aplazisi riskinden kaçınmak için kan sayımlarının dikkatle izlenmesine dikkat edilmelidir. Kan sayımları tedavi durdurulduktan sonra da düşmeye devam edebilir; dolayısıyla lökosit veya trombosit sayılarındaki anormal boyuttaki bir düşüşe ilişkin ilk belirtide, tedavi geçici olarak kesilmelidir. Artan kemik iliği toksisitesinden dolayı MELFAROM, yakın zamanda radyoterapi veya kemoterapi alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Üremik kemik iliği süpresyonu da olan böbrek yetmezliği olan hastalarda, MELFAROM'un klerensi azalabilir. Bundan dolayı, doz azaltımı gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.2 Posoloji ve uygulama şekli). Kan üresi artışı için bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler.

Etkileri bilinen yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her flakonda 46,9 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu ilaç, her bir flakonda %5, yani her bir doz için 2852 mg'a kadar olan miktarda, etanol (alkol) içerir. Bu da 72 mL biraya veya 30,2 mL şaraba karşılık gelmektedir. Bu alkolizmden muzdarip kişiler için zararlıdır ve hamile veya emziren kadınlarda, çocuklarda ve karaciğer hastalığı veya epilepsisi olan hastalar gibi yüksek risk gruplarında bu husus dikkate alınmalıdır.

Bu ilaç her bir flakon için 6.225 g propilen glikol içerir, ki bu da tıbbi ürünün maksimum tavsiye edilen dozuna dayanarak yaklaşık olarak 760 mg/kg/doza eşdeğerdir (BSA=1.8 m2 ve 70 kg için hesaplanmıştır).

Propilen glikolün yüksek dozları ile ya da uzun süreli kullanımlarda hiperozmolarite, laktik asidoz, renal fonksiyon bozukluğu (akut tubüler nekroz), akut renal yetmezlik, kardiyotoksisite

(aritmi, hipotansiyon), merkezi sinir sistemi bozuklukları (depresyon, koma, kasılma nöbetleri), solunum depresyonu, dispne, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hemolitik reaksiyon (intravasküler hemoliz) ve hemoglobinüri veya multisistem organ fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli reaksiyonlar bildirilmiştir.
Bu nedenle >5 yaş çocuklara 500 mg/kg/gün'den yüksek dozlar uygulanabilir ancak her duruma göre ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir.
Propilen glikolün bırakılması sonrasında ya da daha ciddi durumlarda hemodiyaliz sonrasında advers etkiler genellikle geri dönüşlüdür. Tıbbi gözetim gereklidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İmmünitesi zayıflamış kişilerde canlı bir organizma aşısı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Yüksek doz intravenöz MELFAROM alan ve müteakiben graft-versus-host hastalığını önlemek için siklosporin alan kemik iliği nakli hastalarında böbrek fonksiyonlarında yetmezlik tanımlanmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Yüksek doz intravenöz MELFAROM ile birlikte nalidiksik asit çocuklarda, hemorajik enterokolit kaynaklı ölümlere neden olmuştur.
Busulfan/melfalan şeması ile tedavi edilen pediatrik popülasyonda, son oral busulfan uygulamasından sonra, 24 saat geçmeden uygulanan melfalanın toksisite gelişimini etkileyebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tüm sitotoksik kemoterapiler ile olduğu gibi, MELFAROM için de, partnerlerden biri ilaç kullandığı sürece, uygun doğum kontrol önlemleri uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

MELFAROM'un teratojenik potansiyeli çalışılmamıştır. Mutajenik özellikleri ve bilinen teratojenik bileşiklere yapısal benzerliği dikkate alındığında, ilaçla tedavi edilen hastaların çocuklarında kongenital sakatlıklara neden olması mümkündür.

Gebelik boyunca, özellikle ilk üç ay boyunca mümkün olduğunda MELFAROM kullanımından kaçınılmalıdır. Her bir münferit durumda fetusa gelecek potansiyel hasar annenin sağlaması beklenen fayda ile dengelenmelidir.

Laktasyon dönemi

MELFAROM'un veya metabolitlerinin süte geçip geçmediği bilinmemektedir.

MELFAROM alan anneler emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Melfalan premenopozal kadınlarda, önemli sayıdaki hastada amenoreye neden olacak şekilde, over fonksiyonunun baskılanmasına neden olur.

Melfalanın spermatojenez üzerinde advers bir etkiye sahip olabileceğine ilişkin bazı hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar mevcuttur. Bundan dolayı, melfalanın erkek hastalarda geçici veya kalıcı kısırlığa neden olabilmesi mümkündür.

Melfalan tedavisi kaynaklı geri dönüşümsüz kısırlık olasılığından dolayı erkeklere tedaviden önce sperm korunması hakkında bilgi almaları önerilmektedir. Melfalan tedavisi alan erkeklere, tedavi süresince ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca baba olmamaları önerilmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Bu ürün için, istenmeyen etkilerin sıklığını belirlemek için destek olarak kullanılabilecek hiç bir güncel klinik dokümantasyon yoktur. İstenmeyen etkilerin insidansı endikasyona ve alınan doza bağlı olarak ve ayrıca diğer terapötik ajanlarda birlikte verildiğinde değişkenlik gösterebilir.

Advers olayların sıklığı şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).
Her sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan şiddet sırasıyla verilmiştir.

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları
Çok yaygın: Lösemi, trombositopeni ve anemiye neden olan kemik iliği baskılaması
Seyrek: Hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (bkz. Deri ve Deri Altı Doku Bozuklukları)
Başlangıç dozunu veya takip eden dozları müteakip, özellikle intravenöz uygulamadan sonra yaygın olmayan şekilde melfalana bağlı ürtiker, ödem, deri döküntüsü ve anafilaktik şok gibi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu olaylarla ilişkili olarak nadir olarak kardiyak arrest de bildirilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Seyrek: İnterstitial pnömoni ve pulmoner fibrozis (ölüm vakaları bildirilmiştir)

Gastrointestinal bozukluklar
Çok yaygın: Bulantı, kusma ve diyare; yüksek dozda stomatit
Seyrek: Konvansiyonel dozda stomatit.
Diyare, kusma ve stomatit insidansı otolog kemik iliği nakli ile ilişkili yüksek intravenöz melfalan dozları verilen hastalarda doz sınırlayıcı toksisite durumuna gelmiştir. Siklofosfamid ön tedavisi şiddeti azaltıyor görünmektedir. Ayrıntılar için literatüre başvurunuz.

Hepatobiliye bozukluklar
Seyrek: Anormal karaciğer fonksiyon testinden hepatit ve sarılık gibi klinik belirtilere kadar değişen hepatik bozukluklar; yüksek doz tedaviyi müteakip veno-okluzif hastalık.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Yüksek dozda alopesi.
Yaygın: Konvansiyonel dozda alopesi.
Seyrek: Makulopapüler döküntü ve prurit (bkz. Bağışıklık sistemi bozuklukları)

Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları

İzole ekstremite perfüzyonunu müteakip enjeksiyon:

Çok yaygın: Kas atrofisi, kas fibrozu, miyalji, kan kreatinin fosfokinaz artışı

Yaygın: Kompatman sendromu;

Bilinmiyor: Kas nekrozu, rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek hasarı olan miyelom hastalarında melfalan tedavisinin erken aşamalarında kan üresinde önemli miktarda fakat geçici artış gözlenmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumları

Çok yaygın: Subjektif ve geçici sıcaklık ve/veya karıncalanma hissi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bulantı, kusma ve diyareyi içeren gastrointestinal etkiler akut oral doz aşımının en muhtemel belirtileridir. Akut intravenöz doz aşımının ani etkileri bulantı ve kusmadır. Doz aşımından sonra gastrointestinal mukoza hasarı da oluşabilir; diyare ve bazen hemoraji de bildirilmiştir.

En önemli toksik etki, lökopeni, trombositopeni ve anemiye neden olan kemik iliği süpresyonudur.

Gerekli olduğunda, uygun kan ve trombosit transfüzyonu ile birlikte genel destekleyici önlemler alınmalı ve hastaneye yatırma, antibiyotik ve/veya hematolojik büyüme faktörü kullanımı düşünülmelidir.

Spesifik hiçbir panzehir yoktur. Doz aşımının ardından, kan tablosu iyileşme belirtileri görülene kadar, en az dört hafta boyunca yakından izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, alkilleyici ajanlar, azotlu hardal analogları, melfalan HCl ATC Kodu: L01AA03

Melfalan, iki işlevli bir alkilleyici anti-neoplastik ajandır. İki bis-2-kloroetil grubunun her birinden karbonyum ara ürünlerinin oluşumu, DNA guanin 7-nitrojen türevi ile kovalent bağlanması yoluyla alkilasyonu mümkün kılar, DNA'nın iki zinciri arasında çapraz bağ oluşturur ve böylece hücre replikasyonunu önler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral yolla alınan melfalanın emilimi, ilacın kanda ilk ortaya çıkışı ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı ile ilgili olarak yüksek derecede değişkendir.

Melfalanın mutlak bioyararlanım çalışmalarında ortalama mutlak biyoyararlanım %56- 85 arasındadır.

Miyeloblasyon tedavisi ile ilişkili olarak emilimdeki değişkenlikten kaçınmak için intravenöz uygulama yapılabilir.

Dağılım:

Melfalan bildirilen %69- 78'lik bağlanma oranıyla plazma proteinlerine orta düzeyde bağlanır. Genellikle standart doz tedavisi ile elde edilen plazma konsantrasyonlarında proteinlere bağlanmanın doğrusal olduğuna dair kanıt vardır, ancak yüksek dozlarla yapılan tedavilerde gözlenen konsantrasyonlarda bağlanma konsantrasyona bağımlı hale gelebilir. %55- 60'lık bağlanma oranıyla serum albumini majör bağlanma proteinidir ve %20 oranında da, asit glikoproteine bağlanır. Buna ilave olarak melfalan bağlanma çalışmaları, plazma proteinleri ile alkilasyon reaksiyonuna bağlı olarak geri dönüşümsüz bileşenin varlığını göstermiştir.

Over kanserli veya multipl miyelomlu on hastaya 5 ila 23 mg/m2 vücut yüzey alanı (yaklaşık 0,1 ila 0,6 mg/kg vücut ağırlığı) arasında değişen dozların iki dakikalık infüzyon uygulamasını müteakip, kararlı durumdaki ve merkezi kompartmandaki ortalama dağılım hacimleri sırasıyla 29,1 ± 13,6 litre ve 12,2 ± 6,5 litre olmuştur.

2 ila 20 dakikalık infüzyonla 70 ve 200 mg/m2 vücut yüzey alanı arasında dozlar verilen çeşitli maliniteleri olan 28 hastada, kararlı durum ve merkezi kompartman ortalama dağılım hacimleri sırasıyla 40,2 ± 18,3 litre ve 18,2 ± 11,7 litre olmuştur

Melfalan kan beyin bariyerinden sınırlı penetrasyon gösterir. Birkaç araştırıcı serebrospinal sıvıdan örnek almış ve ölçülebilir düzeyde ilaç bulamamıştır. Çocuklar üzerinde yapılan tek yüksek doz çalışmada düşük konsantrasyonlar (plazmadakinin ~ %10'u) gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

In vivo ve *in vitro* veriler, insanlarda ilacın yarılanma ömründe enzimatik metabolizmadan ziyade spontan yıkımlanmanın majör belirleyici olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

Oral yolla 0,6 mg/kg vücut ağırlığı melfalan verilen 13 hastada, plazma ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 90 ± 57 dakikadır, 24 saat sonra ilacın %11'i idrarda bulunmuştur. 0,5 – 0,6 mg/kg vücut ağırlığı tek bolus doz verilen 8 hastada, kompozit başlangıç ve terminal yarılanma ömrü sırasıyla 7,7 ± 3,3 dakika ve 108 ± 20,8 dakika olarak rapor edilmiştir.

Melfalan enjeksiyonunu müteakip, hastaların plazmasında sırasıyla 60 dakika ve 105 dakikada pik seviyelere ulaşan monohidroksimelfalan ve dihidroksimelfalan tespit edilmiştir.

Melfalan in vitro (37°C) olarak hastaların serumuna ilave edildiğinde de 126 ± 6 dakikalık benzer bir yarılanma ömrü görülmüştür; bu da insanlarda ilacın yarılanma ömrünün majör belirleyicisinin enzimatik metabolizmadan ziyade spontan yıkımlanma olduğunu göstermektedir.

Over kanserli veya multipl miyelomlu 10 hastaya 5 ila 23 mg/m^2 vücut yüzey alanı (yaklaşık 0,1 ila 0,6 mg/kg vücut ağırlığı) aralığındaki dozların iki dakikalık infüzyonunu müteakip, havuzlanmış başlangıç ve terminal yarılanma ömrü sırasıyla 8,1 ± 6,6 dakika ve 76,9 ± 40.7 dakika olmuştur. 342,7 ± 96,8 mL/dakikalık ortalama klerens kaydedilmiştir.

Zorlu diürez ile intravenöz olarak yüksek doz (140 mg/m^2 vücut yüzey alanı) melfalan verilen 15 çocuk ve 11 yetişkinde, ortalama başlangıç ve terminal yarılanma ömrü 6,5 ± 3,6 dakika ve 41,4 ± 16,5 dakika olarak bulunmuştur. 2 ila 20 dakikalık infüzyonla 70 ve 200 mg/m2 vücut yüzey alanı arasında dozlar verilen çeşitli maliniteleri olan 28 hastada, ortalama başlangıç ve terminal yarılanma ömrü sırasıyla 8,8 ± 6,6 dakika ve 73,1 ± 45,9 dakika olmuştur. Ortalama klerens 564,6 ± 159,1 mL/dakika olmuştur.

İleri evre malign melanomlu 11 hastada 1,75 mg/kg vücut ağırlığı dozda melfalan ile hipertermik (39°C) alt ekstremite perfüzyonunu müteakip ortalama başlangıç ve terminal

yarılanma ömrü sırasıyla 3,6 ± 1,5 dakika ve 46,5 ± 17,2 dakika olarak kaydedilmiştir. 55 ± 9,4 mL/dakikalık ortalama klerens kaydedilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde melfalan klerensi azalabilir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Yaşlılar:

Yaş ve melfalan klerensi veya melfalan terminal eliminasyon yarılanma ömrü arasında hiç bir korelasyon gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenisite

Melfalan ile insanlarda mutajenisite çalışmaları yürütülmemiştir. Melfalan hayvanlarda mutajeniktir ve ilaçla tedavi edilen hastalarda kromozom sapmaları gözlenmiştir.

Karsinojenisite

Diğer alkilleyici ajanlarda da yaygın olduğu şekilde, melfalanın da lökemojenik olduğu rapor edilmiştir. Amiloid, malign melanom, multipl melanom, makroglobülinemi, soğuk aglutinin sendromu ve over kanseri gibi hastalıklar için melfalan tedavisinden sonra oluşan akut lösemi raporları vardır.

Alkilleyici ajan alan ve almayan over kanserli hastaların bir karşılaştırması, melfalan dahil alkilleyici ajan kullanımının akut lösemi insidansını önemli derecede artırdığını göstermiştir.

Melfalan kullanımı düşünüldüğünde potansiyel terapötik faydaya karşı lökemojenik risk dengelenmelidir.

Fertilite

Melfalan premenopozal kadınlarda, önemli sayıdaki hastada amenoreye neden olacak şekilde, over fonksiyonunun baskılanmasına neden olur.

Melfalanın spermatojenez üzerinde advers bir etkiye sahip olabileceğine ilişkin bazı hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar mevcuttur. Bundan dolayı, melfalanın erkek hastalarda geçici veya kalıcı kısırlığa neden olabilmesi mümkündür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Liyofilize toz içeren flakon:

Povidon

Hidroklorik asit (konsantre)

Enjeksiyonluk su

Çözücü içeren flakon:

Propilen glikol

%96 etanol

Sodyum sitrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Melfalan dekstroz içeren infüzyon çözeltileri ile geçimli değildir ve sadece sodyum klorür %0.9 intravenöz infüzyon çözeltisi ile kullanılması tavsiye edilir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Enjeksiyon için sulandırılmış çözelti: Melfalan çözeltisi sınırlı stabiliteye sahiptir ve kullanımdan hemen önce hazırlanmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

İnfüzyon için seyreltilmiş çözelti: Sulandırılan çözeltinin hazırlanması ve infüzyon için seyreltmenin tamamlanması arasında geçen toplam süre bir saati aşmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Liyofilize toz içeren flakon: 15 ml kapasiteli 1 adet renksiz tip I cam flakon

Çözücü içeren flakon: 10 ml çözücü içeren, 10 ml kapasiteli 1 adet tip I renksiz cam flakon

Her kutuda bir adet liyofilize toz içeren flakon ve bir adet çözücü içeren flakon bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

MELFAROM enjeksiyonluk çözeltinin hazırlanması

MELFAROM enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti; liyofilize toz çözücü ile sulandırılarak oda sıcaklığında (25ºC) hazırlanmalıdır.

Sulandırmadan önce hem liyofilize tozun hem de verilen çözücünün oda sıcaklığında olması önemlidir. Çözücünün elde ısıtılması sulandırmaya yardımcı olabilir. Çözücü 10 ml vehikül liyofilize toz içeren flakona tek seferde hızla ilave edilmeli ve hemen görünür partiküller içermeyen, berrak bir çözelti elde edilene kadar kuvvetlice çalkalanmalıdır (en az 1 dakika).

Eğer çözücü yavaş yavaş ilave edilirse ve karıştırılmazsa, çözünmeyen partiküller oluşabilir.

Çalkalama süresince bol miktarda çok küçük hava kabarcıkları oluşabilir ve öylece kalabilir; bunların yok olması 2-3 dakika alabilir. Oluşan çözelti oldukça kıvamlı olduğundan dolayı, çözeltinin berraklığını değerlendirmek güç olabilir. Her flakon bu şekilde ayrı ayrı sulandırılmalıdır. Elde edilen çözelti her ml için 5 mg melfalan içerir ve yaklaşık 6,5 pH değerine sahiptir.

MELFAROM enjeksiyonluk çözelti sınırlı stabiliteye sahiptir ve kullanımından hemen önce hazırlanmalıdır. Bir saat içinde kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Çökelmeye neden olacağından dolayı sulandırılan çözelti dondurulmamalıdır.

MELFAROM, dekstroz içeren infüzyon çözeltileri ile uyumlu değildir ve yalnız sodyum klorür intravenöz infüzyon %0.9 w/v kullanılması önerilmektedir.

Konsantre, enjeksiyon portu yoluyla hızlı akan bir infüzyon çözeltisine verilmediği sürece, son konsantrasyonun 0,45 ile 4,0 mg/ml arasında olması için uygulamadan önce uygun hacimde 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür enjeksiyon çözeltisi ile seyreltilmelidir.

Bir infüzyon çözeltisinde seyreltildiğinde, melfalan çözeltisi düşük stabiliteye sahip olur ve bozunma oranı artan sıcaklık ile birlikte hızla artar. Eğer uygulama yaklaşık 25ºC oda sıcaklığında yapılırsa, enjeksiyon çözeltisinin hazırlanmasından infüzyonun tamamlanmasına kadar geçen toplam süre bir saati aşmamalıdır.

Sulandırılan veya seyreltilen çözeltilerde herhangi bir görünür bulanıklık veya kristalleşme olması durumunda preparat atılmalıdır.

Melfalan çözeltisinin güvenli kullanımı ve imhası

MELFAROM 50 mg enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti için liyofilize toz ve çözücü, uygulama için ilacın özelliklerine ve güvenli kullanımına aşina doktorlar, hemşireler ve eczacılar tarafından veya bu kişilerin doğrudan kontrolü altında hazırlanmalıdır.

Melfalan enjeksiyon, kullanımı için uygun bir dikey laminar hava akımlı güvenlik kabinine sahip bir eczanenin aseptik biriminde hazırlanmalıdır. Eğer bu mümkün değilse, hastaneye odasına bitişik özel bir birim veya klinik kullanılabilir.

Melfalan enjeksiyonunu hazırlayacak ve uygulayacak personel aşağıdaki koruyucu giysileri giymelidir.

- Uygun kalitede tek kullanımlık lateks veya polivinil klorür ameliyat eldivenleri (lastik eldivenler uygun değildir);
- Uygun kalitede ameliyat maskeleri;
- Kullanımdan sonra su ile yıkanmış koruyucu gözlükler;
- Tek kullanımlık önlük.

Aseptik bir yapıda, farklı önlük gerekebilir.

Dökülen herhangi bir çözelti, kullanıldıktan sonra ilgili mevzuata uygun şekilde yüksek riskli atık kutularına atılan tek kullanımlık kâğıt havlular ile derhal temizlenmelidir. Kirlenen yüzeyler bol su ile yıkanmalıdır.

Melfalanın deriye temas etmesi durumunda, temas eden bölgeyi sabun ve bol su ile derhal yıkayınız. Bu durumlarda tıbbi bir görüş almak uygun olacaktır.

Melfalanın gözlere temas etmesi durumunda, DERHAL sodyum klorürü çözeltisi ile yıkayınız ve tıbbi yardım alınız. Eğer sodyum klorürü çözeltisi yoksa bol su ile yıkayınız.

İmha

Kullanılmayan tıbbi ürün “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne” uygun olarak imha edilmelidir.

İğneler, şırıngalar, uygulama setleri veya şişeler gibi kesici/delici maddeler uygun risk sembolleri ile etiketlenmiş sert malzemeden imal edilmiş kaplar kullanılarak imha edilmelidir. İmha işini yapan personel gerekli önlemleri almalı ve gerekli olduğunda materyaller yakılarak imha edilmelidir. Tüm imha işlemleri “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne” uygun olacak şekilde gerçekleştirilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak
42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134
Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2026/396

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.10.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ