

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**ALKERAN 50 mg/10 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**Un flaconcino di polvere contiene:**

**Principio attivo:  
melfalan cloridrato 50 mg**

**Eccipienti con effetti noti: etanolo, glicole propilenico  
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1**

### 3. FORMA FARMACEUTICA

**Polvere e solvente per soluzione iniettabile.**

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

**ALKERAN 50 mg/10 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile, somministrato per perfusione arteriosa regionale, è indicato nel trattamento di:**

- **melanoma maligno localizzato delle estremità;**
- **sarcoma dei tessuti molli localizzato delle estremità.**

**ALKERAN, al dosaggio convenzionale per via endovenosa, può essere usato nel trattamento di:**

- **mieloma multiplo: ALKERAN, da solo o in associazione con altri farmaci citotossici, è efficace quanto la formulazione orale nel trattamento del mieloma multiplo;**
- **carcinoma ovarico avanzato: ALKERAN, somministrato da solo o in associazione con altri farmaci citotossici, dà luogo ad una risposta diretta in circa il 50% dei pazienti con adenocarcinoma ovarico avanzato.**

**ALKERAN, ad alto dosaggio per via endovenosa, può essere usato nel trattamento di:**

- **mieloma multiplo: remissioni complete sono state raggiunte fino al 50% dei pazienti ai quali era stato somministrato ALKERAN ad alte dosi, con o senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche, sia come trattamento di prima linea che per consolidare una risposta alla chemioterapia convenzionale;**
- **neuroblastoma avanzato nell'infanzia: ALKERAN ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche è stato impiegato, sia**

da solo che associato alla radioterapia e/o altri farmaci citotossici, per consolidare la risposta al trattamento convenzionale.

In uno studio prospettico randomizzato i pazienti trattati con ALKERAN, rispetto a quelli non trattati, hanno dimostrato un aumento significativo di durata della sopravvivenza libera da malattia.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

ALKERAN è un farmaco citotossico che appartiene alla classe generale degli agenti alchilanti. Deve essere prescritto solo da medici con esperienza nel trattamento di patologie maligne con tali agenti.

Poichè ALKERAN causa mielodepressione, è fondamentale effettuare frequenti controlli emocromocitometrici durante la terapia e, se necessario, la dose deve essere ritardata o modificata (vedere paragrafo 4.4).

#### **Posologia**

##### **Mieloma multiplo**

ALKERAN è stato impiegato su base intermittente da solo, o in associazione con altri farmaci citotossici, a dosi varianti tra 8 e 30 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, somministrate ad intervalli compresi tra le 2 e le 6 settimane. Inoltre la somministrazione di prednisone è stata inclusa in alcuni regimi terapeutici. Per dettagli più precisi sui protocolli di trattamento si consulti la letteratura pubblicata.

Lo schema posologico tipico per via endovenosa, quando impiegato da solo, prevede 0,4 mg/kg di peso corporeo (16 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) ripetuti ad intervalli adeguati (ad esempio una volta ogni 4 settimane), a condizione che durante tale periodo vi sia stato il recupero della conta ematica periferica.

I regimi ad alte dosi generalmente impiegano singole dosi e.v. comprese tra 100 e 200 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (circa 2,5-5,0 mg/kg di peso corporeo), ma diviene essenziale il trapianto di cellule staminali ematopoietiche a seguito di dosi superiori a 140 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea. In caso di insufficienza renale, la dose deve essere ridotta del 50% (vedere Pazienti con insufficienza renale). In previsione della mielosoppressione grave indotta da alte dosi di ALKERAN, il trattamento deve essere condotto solo in centri specialistici con attrezzature idonee e somministrato solo da clinici esperti (vedere paragrafo 4.4).

##### **Adenocarcinoma ovarico avanzato**

Se somministrato per via endovenosa da solo, è stata spesso impiegata la dose di 1 mg/kg di peso corporeo (circa 40 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) somministrata ad intervalli di 4 settimane.

Se somministrato in associazione con altri farmaci citotossici, sono state impiegate dosi comprese tra 0,3 e 0,4 mg/kg di peso corporeo (12-16 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) ad intervalli di 4-6 settimane.

### **Melanoma maligno**

La perfusione regionale con ALKERAN associata ad ipertermia è stata impiegata come adiuvante alla chirurgia per i melanomi maligni allo stadio iniziale e come trattamento palliativo nelle forme avanzate ma localizzate. Per dettagli sulla tecnica di perfusione e sul dosaggio da usare si consulti la letteratura scientifica.

### **Sarcoma dei tessuti molli**

La perfusione regionale con ALKERAN è stata associata ad ipertermia nel trattamento di tutti gli stadi di sarcoma dei tessuti molli localizzato, generalmente in associazione con la chirurgia. ALKERAN è stato somministrato anche con actinomicina D; si consulti la letteratura scientifica per gli schemi posologici.

### **Neuroblastoma avanzato nell'infanzia**

Alte dosi di ALKERAN comprese tra 100 e 240 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (a volte suddivise in modo omogeneo in 3 giorni consecutivi) in associazione al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, sono state impiegate da sole o in associazione con radioterapia e/o altri farmaci citotossici.

### **Popolazione pediatrica**

Il dosaggio di ALKERAN nel neuroblastoma dell'infanzia, è stato calcolato utilizzando le linee guida di dosaggio basate sulla superficie corporea.

ALKERAN, nell'ambito della posologia convenzionale, è solo raramente indicato nei bambini e non possono essere fornite linee guida definite per il dosaggio.

### **Pazienti anziani**

Sebbene ALKERAN sia frequentemente impiegato ai dosaggi convenzionali nei pazienti anziani, non sono disponibili specifiche informazioni relative alla somministrazione in questo gruppo di pazienti.

L'esperienza nell'impiego di ALKERAN nei pazienti anziani è limitata. Si deve pertanto assicurare, prima della somministrazione di ALKERAN nei pazienti anziani, che venga garantito un adeguato stato generale e funzionale degli organi. La farmacocinetica di melfalan per via endovenosa non ha evidenziato alcuna correlazione tra l'età e la clearance di melfalan o l'emivita terminale di eliminazione di melfalan. I limitati dati disponibili non supportano specifiche raccomandazioni di aggiustamento del dosaggio per i pazienti anziani ai quali viene somministrato melfalan per via endovenosa e suggeriscono che debba essere continuata l'attuale pratica di aggiustamento del dosaggio basato sulle condizioni generali del paziente geriatrico e sul grado di mielosoppressione che si presenta durante la terapia.

### **Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)**

La clearance dell'ALKERAN, sebbene variabile, può essere ridotta in caso di insufficienza renale.

Nel caso in cui ALKERAN venga impiegato a dosaggi convenzionali per via endovenosa (8-40 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea), si raccomanda che la dose iniziale venga ridotta del 50% nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave e la posologia successiva venga determinata in rapporto al grado di mielosoppressione.

Nel caso di dosi elevate di ALKERAN per via endovenosa (100-240 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea), la necessità di riduzione della dose dipende dal grado di insufficienza renale, dalla reinfusione o meno di cellule staminali ematopoietiche, e dalla necessità terapeutica.

Indicativamente, in caso di pazienti con insufficienza renale di grado moderata-grave ((51-Cr)-EDTA clearance della creatinina da 30-50 ml/min) è usuale una riduzione della dose del 50%.

Sono anche necessarie una adeguata idratazione ed una diuresi forzata.

ALKERAN ad alte dosi non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale più grave (EDTA clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

#### ***Somministrazione parenterale***

In caso di perfusione regionale arteriosa, si consulti la letteratura per dettagli sulla metodologia di impiego.

Tranne nei casi in cui sia indicata la perfusione regionale arteriosa, ALKERAN è indicato per il solo uso endovenoso.

Per la somministrazione per via endovenosa, si raccomanda che la soluzione di ALKERAN venga iniettata lentamente in una soluzione per infusione rapida tramite un sito disinfettato.

Se l'iniezione diretta in infusione rapida non è adeguata, la soluzione di ALKERAN può essere somministrata diluita in una sacca infusionale.

Deve essere prestata attenzione per evitare possibili stravasi di ALKERAN e, in caso di difficile accesso venoso periferico, deve essere preso in considerazione l'uso di un catetere venoso centrale.

Se vengono somministrate alte dosi di ALKERAN con o senza trapianto di cellule staminali emopoietiche, si raccomanda la somministrazione tramite un catetere venoso centrale.

**Preparazione, manipolazione sicura ed eliminazione della soluzione di ALKERAN**

(vedere paragrafo 6.6)

**Modo di somministrazione**

#### ***Iniezione/infusione***

**Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale vedere paragrafo 6.6.**

**Dopo la ricostituzione il prodotto deve presentarsi come soluzione limpida: vedere paragrafo 6.6.**

### **4.3 Controindicazioni**

**Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).**

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

**ALKERAN è un agente citotossico attivo che deve essere impiegato sotto il diretto controllo di medici con esperienza nella somministrazione di tali agenti.**

**L'immunizzazione effettuata con vaccino derivante da organismo vivo può potenzialmente causare infezione in pazienti immunocompromessi. Pertanto, l'immunizzazione con vaccini derivanti da organismi vivi non è raccomandata.**

**La soluzione di ALKERAN può causare danno tissutale locale in caso di stravasamento, di conseguenza non deve essere somministrato con iniezione diretta in una vena periferica. Si raccomanda che la soluzione di ALKERAN venga somministrata per iniezione lenta in infusione endovenosa rapida attraverso un sito disinfettato, o attraverso un catetere venoso centrale.**

**Considerato il rischio e il livello di terapie di supporto richieste, la somministrazione di alte dosi di ALKERAN deve essere condotta solo in centri specialistici con attrezzature idonee e solo da parte di clinici esperti.**

**Deve essere presa in considerazione, nei pazienti che assumano alte dosi di ALKERAN, la somministrazione profilattica di agenti antinfettivi e la somministrazione di derivati ematici se richiesta ed il mantenimento di un elevato filtrato glomerulare renale mediante idratazione e diuresi forzata durante il periodo immediatamente seguente la somministrazione di ALKERAN.**

**Prima di impiegare alte dosi di ALKERAN deve essere garantito il mantenimento di un adeguato stato generale e funzionale degli organi.**

**L'incidenza di diarrea, vomito e stomatite rappresenta la tossicità dose-limitante nei pazienti ai quali è somministrato melfalan ad alte dosi per via endovenosa in associazione con trapianto autologo di midollo osseo (vedere paragrafo 4.8). Il pretrattamento con ciclofosfamide sembra ridurre la gravità del danno gastrointestinale indotto da alte dosi di melfalan; per maggiori dettagli si consulti la letteratura.**

### **Eventi tromboembolici**

Melfalan in associazione a lenalidomide e prednisone o in associazione a talidomide e prednisone o desametasone è associato ad un aumento del rischio di tromboembolia venosa. La tromboprofilassi deve essere somministrata specialmente nei pazienti con ulteriori fattori di rischio trombotici. La decisione di adottare misure profilattiche antitrombotiche deve essere presa dopo avere attentamente valutato i fattori di rischio preesistenti del singolo paziente (vedi paragrafi 4.4 e 4.8).

Se il paziente manifesta qualsiasi evento tromboembolico, il trattamento deve essere sospeso e deve essere iniziata la terapia anticoagulante standard. Una volta che il paziente è stato stabilizzato sul trattamento anticoagulante e le eventuali complicazioni dell'evento tromboembolico sono state gestite, melfalan in combinazione con lenalidomide e prednisone o talidomide e prednisone o desametasone può essere riavviato alla dose originale, dipendente dalla valutazione del profilo rischio-beneficio. Il paziente deve continuare la terapia anticoagulante durante il ciclo di trattamento con melfalan.

### **Manipolazione sicura di ALKERAN: vedere paragrafo 6.6.**

#### **Monitoraggio**

Poiché ALKERAN è un potente agente mielosoppressivo, è essenziale che particolare attenzione venga posta nel monitorare la conta delle cellule ematiche per evitare la possibilità di una eccessiva mielosoppressione ed il rischio di una aplasia midollare irreversibile.

I valori emocromocitometrici possono continuare a diminuire anche dopo la sospensione del trattamento, pertanto al primo segno di abbassamento anomalo e grave del numero dei leucociti o delle piastrine, la terapia deve essere temporaneamente interrotta.

**ALKERAN deve essere usato con cautela in pazienti sottoposti di recente a radioterapia o chemioterapia in quanto esposti ad un maggiore rischio di tossicità midollare.**

**ALKERAN causa soppressione della funzione ovarica in donne in premenopausa, dando luogo ad amenorrea in un significativo numero di pazienti.**

#### **Pazienti con insufficienza renale**

La clearance di ALKERAN può essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale, i quali possono avere anche mielosoppressione uremica. E' necessaria pertanto una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2) ed una attenta osservazione dei pazienti.

**Temporanei aumenti significativi dell'urea ematica sono stati osservati negli stadi precoci della terapia con melfalan in pazienti affetti da mieloma con danno renale.**

#### **Mutagenesi**

**Sono state osservate aberrazioni cromosomiche in pazienti trattati con il farmaco.**

## Cancerogenesi (Seconda neoplasia maligna primaria)

**E' stato segnalato che melfalan, come altri agenti alchilanti, è leucemogeno. Sono stati riportati casi di leucemia acuta in seguito a trattamento con melfalan per malattie quali amiloidosi, melanoma maligno, mieloma multiplo, macroglobulinemia, sindrome da crio-agglutinine e cancro dell'ovaio.**

**Un confronto tra pazienti con neoplasie ovariche che hanno ricevuto o meno agenti alchilanti, ha dimostrato che l'uso di questi agenti, compreso melfalan, aumenta in modo significativo l'incidenza di leucemia mieloide acuta (AML) e di sindromi mielodisplastiche (MSD). Prima dell'inizio del trattamento, il rischio leucemogeno (AML e MDS) deve essere bilanciato rispetto al potenziale beneficio terapeutico, specialmente se si considera l'uso di melfalan in combinazione con talidomide o lenalidomide e prednisone, in quanto è stato dimostrato che queste combinazioni aumentano il rischio leucemogeno. Prima, durante e dopo il trattamento i medici devono quindi esaminare il paziente in ogni momento effettuando le abituali misurazioni per assicurare il rilevamento precoce del tumore e iniziare il trattamento se necessario-**

### *Tumori solidi*

L'uso di agenti alchilanti è stato collegato allo sviluppo di seconde neoplasie maligne primarie (SPM). In particolare, melfalan in associazione a lenalidomide e prednisone e, in misura inferiore, talidomide e prednisone è stato associato ad un aumento del rischio di SPM solidi in pazienti anziani con nuova diagnosi di mieloma multiplo.

Prima della somministrazione di melfalan devono essere valutate le caratteristiche del paziente (ad es. età, etnia), l'indicazione primaria e le modalità di trattamento (ad es. radioterapia, trapianto), nonché i fattori di rischio ambientali (ad es. uso di tabacco).

## Contracezione

A causa **di un aumento** del rischio di tromboembolia venosa **in pazienti sottoposti a trattamento con melfalan in associazione a lenalidomide e prednisone o in associazione a talidomide e prednisone o desametasone, la pillola contraccettiva orale combinata non è raccomandata.**

Se una paziente sta usando contraccettivi orali combinati, deve passare **ad un altro metodo contraccettivo affidabile (ad es. pillola inibitoria dell'ovulazione a base di solo progesterone, come desogestrel, metodo di barriera, ecc).** Il rischio di tromboembolia venosa continua anche dopo la sospensione del contraccettivo orale combinato.

## Informazioni importanti su alcuni eccipienti

**Questo medicinale contiene 2,32 mmol (53,4 mg) di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.**

Questo medicinale contiene 5% di etanolo (alcol), equivalente a 10 ml di birra, 4,2 ml di vino per dose. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in **gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.**

**Questo medicinale contiene glicole propilenico. Può causare sintomi simili a quelli causati dall'alcol**

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Vaccini derivanti da organismi vivi

Le vaccinazioni con vaccini derivanti da organismi vivi non sono raccomandate negli individui immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

##### Acido Nalidissico

L'associazione di acido nalidissico con alte dosi di melfalan per via endovenosa ha causato la morte per enterocolite emorragica in bambini.

##### Ciclosporina

Sono state descritte alterazioni della funzionalità renale in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, che avevano ricevuto il trattamento di condizionamento con alte dosi di melfalan per via endovenosa e che successivamente erano stati trattati con ciclosporina per prevenire il rigetto del trapianto.

##### Busulfan

Nella popolazione pediatrica, per il regime BuMel, è stato riportato che la somministrazione di melfalan prima di 24 ore dall'ultima somministrazione orale di busulfan, può influenzare lo sviluppo di tossicità.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

**Come nel caso di tutti gli altri trattamenti chemioterapici citotossici, adeguate precauzioni contraccettive devono essere impiegate quando ad uno dei partner venga somministrato ALKERAN.**

**L'uso di melfalan deve essere evitato ove possibile durante la gravidanza, particolarmente durante il primo trimestre. In ciascun caso individuale il rischio potenziale per il feto deve essere bilanciato con il beneficio atteso per la madre.**

##### Allattamento

**Le madri in trattamento con ALKERAN non devono allattare al seno.**

##### Fertilità

**Il melfalan causa soppressione delle funzioni ovariche in donne in premenopausa, dando luogo ad amenorrea in un numero significativo di pazienti.**

**Esistono evidenze da studi su animali che il melfalan può avere un effetto negativo sulla spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è possibile che il melfalan possa causare sterilità temporanea o permanente nei pazienti maschi. Si consiglia agli uomini che assumono melfalan di non avere figli durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo lo stesso e di rivolgersi a uno specialista di conservazione degli spermatozoi prima del trattamento, in quanto esiste la possibilità di infertilità irreversibile a seguito del trattamento con melfalan.**

### **Teratogenesi**

**Il potenziale effetto teratogeno di ALKERAN non è stato studiato. In ragione delle sue proprietà mutagene e delle similitudini strutturali con noti composti teratogeni, è possibile che il melfalan possa causare difetti congeniti nella prole di pazienti trattati con il farmaco.**

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

**Non esistono dati.**

### **4.8 Effetti indesiderati**

**Per questo prodotto non esiste una documentazione clinica recente da usare come supporto per la determinazione della frequenza degli effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati possono variare nella loro incidenza a seconda dell'indicazione e della dose ricevuta ed anche se somministrati in combinazione con altri agenti terapeutici.**

**Le reazioni avverse sono elencate per sistemi e organi e secondo MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comuni  $\geq 1/10$ , comuni  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , non comuni  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ , rari  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ , molto rari  $< 1/10000$ , non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).**

<b><u>Classificazione per sistemi e organi</u></b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non nota	Leucemia mieloide acuta secondaria e sindrome mieloplastica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune <sup>‡</sup>	Depressione midollare (leucopenia, trombocitopenia e anemia)
	Raro	Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità <sup>1</sup> (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)

<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<b>Raro</b>	Malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare (inclusi casi <b>fatali</b> )
<b>Patologie gastrointestinali<sup>2</sup></b>	<b>Molto comune</b>	<b>Nausea, vomito, diarrea e stomatite ad alte dosi</b>
	<b>Raro</b>	<b>Stomatite a dosi convenzionali</b>
Patologie epatobiliari	Raro	Patologie epatiche che vanno da anomalie nei test di funzionalità epatica, epatite e ittero; malattia veno-occlusiva susseguente a trattamento con alte dosi.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia a dosi elevate
	Comune	Alopecia a dosi convenzionali
	Raro	Esantema maculo-papulare e prurito (vedere Disturbi del sistema immunitario)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo <sup>3</sup>	Molto comuni	Atrofia muscolare, fibrosi muscolare e mialgia; creatinfosfochinasi ematica aumentata
	<b>Comuni</b>	<b>Sindrome compartimentale</b>
	<b>Non nota</b>	<b>Necrosi muscolare, rabdomiolisi</b>
Patologie renali ed urinarie	Comune	Urea ematica aumentata <sup>4</sup>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Azoospermia e amenorrea
Patologie vascolari <sup>5</sup>	Non nota	Trombosi venosa profonda e embolia polmonare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Sensazione soggettiva e transitoria: sentire caldo e/o parestesia in sede di applicazione; piressia

<sup>1</sup>Sono state riportate, raramente, reazioni allergiche al melfalan quali orticaria, edema, rash cutanei e shock anafilattico, a seguito della prima somministrazione o delle successive, particolarmente dopo somministrazione endovenosa. Raramente, in associazione a tali eventi, è **stato anche riportato arresto cardiaco**.

<sup>2</sup>L'incidenza di diarrea, vomito e stomatite rappresenta la tossicità dose-limitante nei pazienti ai quali **è somministrato melfalan ad alte dosi per**

**via endovenosa in associazione con trapianto autologo di midollo osseo. Il pretrattamento con ciclofosfamide sembra ridurre la gravità del danno gastrointestinale indotto da alte dosi di melfalan; per maggiori dettagli si consulti la letteratura.**

<sup>3</sup>Solo con infusione di melfalan dopo la somministrazione di perfusione regionale nell'arto.

<sup>4</sup>Il significativo aumento temporaneo dell'urea nel sangue è stato osservato nelle fasi iniziali della terapia con melfalan nei pazienti affetti da mieloma con danno renale.

<sup>5</sup>Le reazioni avverse clinicamente rilevanti associate all'uso di melfalan in combinazione con talidomide e prednisone o desametasone e in misura minore melfalan con lenalidomide e prednisone includono: trombosi venosa profonda ed embolia polmonare (vedi paragrafi 4.2 e 4.4).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

**La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del** medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione tramite [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

### **Sintomi e segni**

**Gli effetti immediati di sovradosaggio acuto per via endovenosa sono nausea e vomito. Può anche seguire danno della mucosa gastrointestinale, ed è stata anche riportata diarrea, talvolta emorragica, a seguito di sovradosaggio. Il principale effetto tossico è la depressione midollare, che può condurre a leucopenia, trombocitopenia ed anemia.**

### **Trattamento**

**Se necessario, dovranno essere istituite misure generali di supporto, associate ad appropriate trasfusioni ematiche e piastriniche, e deve essere presa in considerazione l'ospedalizzazione, la profilassi delle infezioni con agenti antinfettivi, l'uso di fattori ematologici di crescita. Non esistono antidoti specifici. Il quadro ematico deve essere attentamente controllato per almeno 4 settimane dall'avvenuto sovradosaggio fino a che non vi sia evidenza di recupero.**

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici e immunomodulatori - citostatici - sostanze alchilanti - Analoghi della mostarda azotata.**

**Codice ATC: L01AA03**

### **Meccanismo di azione**

Melfalan è un agente alchilante bifunzionale. La formazione di composti intermedi contenenti carbonio da ciascuno dei due gruppi bis-2-cloroetilici consente l'alchilazione attraverso la formazione di un legame covalente con l'azoto in posizione 7 della guanina del DNA, con la formazione di legami crociati tra i due filamenti del DNA e conseguente inibizione della replicazione cellulare.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

L'assorbimento di melfalan per via orale è estremamente variabile sia rispetto al tempo di comparsa del farmaco nel plasma sia rispetto alle concentrazioni plasmatiche di picco.

Negli studi di biodisponibilità assoluta con melfalan la media della biodisponibilità assoluta era compresa tra 56 e 85%.

La somministrazione per via endovenosa può essere utilizzata per evitare la variabilità nell'assorbimento associata al trattamento mieloablativo.

### **Distribuzione**

Melfalan è moderatamente legato alle proteine plasmatiche, con un legame riportato che varia in percentuale da 69% a 78%. Vi è evidenza che il legame con le proteine sia lineare nel range delle concentrazioni plasmatiche raggiunte in genere con la terapia a dosi standard, ma che il legame possa diventare concentrazione-dipendente alle concentrazioni osservate con la terapia ad alte dosi. Il principale legame è con l'albumina sierica, rappresentando circa il 55-60% del legame, e il 20% è legato alla acido alfa-1 glicoproteina. In aggiunta, studi sul legame di melfalan hanno rivelato l'esistenza di un componente irreversibile attribuibile alla reazione di alchilazione con le proteine plasmatiche.

A seguito della somministrazione per infusione in 2 minuti a 10 pazienti con cancro ovarico o mieloma multiplo di dosi da 5 a 23 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (approssimativamente 0,1-0,6 mg/kg di peso corporeo), i volumi medi di distribuzione allo stato stazionario e nel compartimento centrale erano 29,1±13,6 litri e 12,2±6,5 litri, rispettivamente.

In 28 pazienti affetti da diversi tipi di tumore maligno ai quali erano state somministrate dosi tra 70 e 200 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea per

infusione della durata di 2-20 minuti, i volumi medi di distribuzione allo stato stazionario e nel compartimento centrale erano  $40,2 \pm 18,3$  litri e  $18,2 \pm 11,7$  litri, rispettivamente.

A seguito di perfusione ipertermica ( $39^\circ$ ) in arto inferiore di  $1,75$  mg/kg di peso corporeo in 11 pazienti con melanoma maligno avanzato, i volumi medi di distribuzione allo stato stazionario e nel compartimento centrale erano, rispettivamente,  $2,87 \pm 0,8$  litri e  $1,01 \pm 0,28$  litri.

Melfalan ha dimostrato una limitata penetrazione attraverso la barriera emato-encefalica. Molti sperimentatori hanno prelevato campioni del liquido cerebrospinale e non hanno trovato farmaco misurabile. Sono state osservate basse concentrazioni (circa il 10% di quelle del plasma) in un singolo studio ad alte dosi nella popolazione pediatrica.

### **Biotrasformazione**

Dati *in vivo* e *in vitro* suggeriscono che la degradazione spontanea piuttosto che il metabolismo enzimatico sia il maggiore determinante dell'emivita del farmaco nell'uomo (vedere Proprietà Farmacocinetiche - Eliminazione).

### **Eliminazione**

In 13 pazienti ai quali era stato somministrato melfalan  $0,6$  mg/kg di peso corporeo, la media dell'emivita di eliminazione terminale plasmatica è stata di  $90 \pm 57$  min con l'11% del farmaco che si ritrova nelle urine durante le 24 ore.

In 8 pazienti ai quali era stata somministrata la dose singola in bolo di  $0,5-0,6$  mg/kg di peso corporeo, le emivite iniziale e terminale erano di  $7,7 \pm 3,3$  minuti e  $108 \pm 20,8$  minuti rispettivamente. A seguito di una iniezione di melfalan, sono stati ritrovati nel plasma dei pazienti monoidrossimelfalan e diidrossimelfalan, che raggiungevano livelli di picco rispettivamente dopo 60 e 105 minuti circa. Una emivita simile di  $126 \pm 6$  minuti è stata osservata quando melfalan è stato aggiunto *in vitro* ( $37^\circ\text{C}$ ) al siero di pazienti; questo suggerisce che la degradazione spontanea possa essere il principale determinante dell'emivita del farmaco nell'uomo piuttosto che il metabolismo enzimatico.

A seguito della somministrazione per infusione in 2 minuti a 10 pazienti con cancro ovarico o mieloma multiplo di dosi da  $5$  a  $23$  mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (approssimativamente  $0,1-0,6$  mg/kg di peso corporeo), l'emivita iniziale e terminale erano rispettivamente di  $8,1 \pm 6,6$  minuti e  $76,9 \pm 40,7$  minuti, rispettivamente. La clearance media riportata era di  $342,7 \pm 96,8$  ml/minuto.

In 15 bambini e 11 adulti la somministrazione endovena di alte dosi di ALKERAN ( $140$  mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea), con diuresi forzata, l'emivita media iniziale e terminale sono state rispettivamente di  $6,5 \pm 3,6$  minuti e  $41,4 \pm 16,5$  minuti. In 28 pazienti con varie patologie maligne ai quali erano state somministrate dosi comprese tra  $70$  e  $200$  mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea con infusioni da 2 a 20 minuti, l'emivita

media iniziale e terminale erano rispettivamente di  $8,8 \pm 6,6$  minuti e  $73,1 \pm 45,9$  minuti. La clearance media era di  $564,6 \pm 159,1$  ml/minuto.

A seguito di perfusione ipertermica ( $39^\circ$ ) in arto inferiore di  $1.75$  mg/kg di peso corporeo in 11 pazienti con melanoma maligno avanzato, l'emivita media iniziale e terminale erano rispettivamente di  $3,6 \pm 1,5$  minuti e  $46,5 \pm 17,2$  minuti. La clearance media riportata era di  $55,0 \pm 9,4$  ml/minuto.

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti con insufficienza renale*

La clearance di melfalan può essere diminuita nell'insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Pazienti anziani*

Non è stata evidenziata alcuna correlazione tra l'età e la clearance di melfalan o l'emivita terminale di eliminazione di melfalan (vedere paragrafo 4.2).

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

### Mutagenesi

Melfalan è mutageno negli animali.

### Effetti sulla fertilità

#### Studi sulla fertilità

Nei topi, melfalan somministrato per via intraperitoneale a una dose di  $7,5$  mg/kg, ha dimostrato effetti riproduttivi attribuibili alla citotossicità in specifici stadi delle cellule germinali maschili e ha indotto mutazioni letali dominanti e traslocazioni ereditabili nelle cellule germinali post-meiotiche, in particolare negli spermatici di stadio medio-avanzato.

È stato effettuato uno studio per misurare la capacità riproduttiva totale di melfalan nei topi femmina. Le femmine hanno ricevuto un'unica dose intraperitoneale di  $7,5$  mg/kg di melfalan e sono state stabulate con un maschio non trattato per la maggior parte della durata della loro vita riproduttiva (un minimo di 347 giorni post-trattamento). Una marcata riduzione nelle dimensioni delle cucciolate si è verificata nel primo intervallo post-trattamento, seguito da una ripresa quasi completa. Dopodiché, si è verificato un declino graduale nelle dimensioni delle cucciolate. Questo è avvenuto simultaneamente con una riduzione della percentuale di femmine fertili, un risultato associato a una riduzione indotta nel numero di follicoli piccoli (vedi paragrafo 4.6)

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

**Flaconcino di polvere: acido cloridrico, povidone**

**Flaconcino di solvente-diluente: glicole propilenico, sodio citrato, etanolo, acqua per preparazioni iniettabili**

## **6.2 Incompatibilità**

**ALKERAN 50 mg/10 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile non è compatibile con soluzioni per infusione contenenti destrosio e si raccomanda che venga utilizzato SOLO sodio cloruro in infusione endovenosa 0,9% peso/volume.**

## **6.3 Periodo di Validità**

**Flaconcino prima dell'apertura: 2 anni.**

**Soluzione ricostituita per iniezione: la soluzione di ALKERAN ha una stabilità limitata e deve essere preparata immediatamente prima dell'uso. Le soluzioni non utilizzate devono essere eliminate.**

**Soluzione ricostituita ed ulteriormente diluita per infusione: il tempo totale dalla preparazione della soluzione ricostituita al completamento della diluizione per infusione non deve superare 1 ora e mezza.**

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

**Flaconcino prima dell'apertura: non conservare a temperatura superiore ai 30°C.**

**Proteggere dalla luce.**

**Soluzione ricostituita per iniezione: conservare a temperatura ambiente di circa 25°C, non refrigerare.**

**Soluzione ricostituita ed ulteriormente diluita per infusione: conservare a temperatura ambiente di circa 25°C.**

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

**Confezione comprendente un flaconcino di vetro trasparente, con tappo in gomma, chiusura in alluminio, copertura in plastica, contenente 50 mg di polvere liofilizzata sterile, di colore bianco-biancastro di melfalan anidro (come cloridrato), ed un flaconcino di vetro trasparente, con tappo in gomma, chiusura in alluminio, copertura in plastica, contenente 10 ml di soluzione tampone di diluente-solvente.**

**ALKERAN 50 mg/10 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile - 1 flaconcino di polvere + 1 flaconcino di solvente da 10 ml**

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

**Preparazione della soluzione di ALKERAN**

**(vedere anche di seguito, Manipolazione sicura ed eliminazione di ALKERAN)**

**La soluzione iniettabile di ALKERAN deve essere preparata, A TEMPERATURA AMBIENTE, ricostituendo la polvere liofilizzata con il solvente-diluente.**

**Se il solvente-diluyente viene utilizzato a bassa temperatura, la polvere liofilizzata di ALKERAN potrebbe non ricostituirsi correttamente con particelle non dissolte visibili.**

**10 ml di tale solvente-diluyente devono essere aggiunti, in una unica quantità, e il flaconcino immediatamente agitato vigorosamente (per almeno 50 secondi), fino ad ottenere una soluzione limpida senza particelle visibili. Se i diluenti vengono aggiunti lentamente e non si agita immediatamente, possono formarsi particelle non solubili. Il processo di agitazione crea una quantità considerevole di piccolissime bolle d'aria che possono persistere e richiedere altri 2 o 3 minuti per scomparire. Dato che la soluzione risultante è piuttosto viscosa può risultare difficile valutare la limpidezza della soluzione. La soluzione che ne risulta contiene l'equivalente di 5 mg/ml di melfalan anidro ed ha un pH di circa 6.5.**

**La soluzione di ALKERAN ha una stabilità limitata e deve essere preparata immediatamente prima dell'uso. Le soluzioni non utilizzate devono essere eliminate (vedere di seguito Eliminazione).**

**La soluzione ricostituita non deve essere refrigerata in quanto ciò causerebbe precipitazione.**

**Quando diluita in una soluzione per infusione, la soluzione di ALKERAN ha una stabilità ridotta ed il tasso di degradazione aumenta rapidamente con l'aumento della temperatura. Se la somministrazione avviene alla temperatura ambiente di circa 25°C il tempo totale compreso fra la preparazione della soluzione ricostituita ed il completamento della infusione non deve superare 1 ora e mezza.**

**Se appare un'eventuale torbidità o cristallizzazione nelle soluzioni ricostituite o diluite, la preparazione deve essere eliminata.**

#### **Manipolazione sicura di ALKERAN**

**ALKERAN 50 mg/10 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile deve essere preparato per la somministrazione da, o sotto il diretto controllo di, farmacisti che conoscano le sue caratteristiche e le modalità per una manipolazione sicura.**

**ALKERAN deve essere preparato per l'uso in una unità asettica di una farmacia fornita di una idonea camera a flusso laminare verticale. Ove ciò non sia disponibile, può essere utilizzata una apposita sala attigua alla corsia ospedaliera o all'ambulatorio.**

**Il personale che prepara o maneggia ALKERAN deve indossare i seguenti indumenti protettivi:**

**guanti chirurgici monouso di latex o polivinilcloruro di idonea qualità (guanti di gomma non sono adatti);**

**mascherine chirurgiche di idonea qualità;**

**occhiali di protezione che devono essere lavati con acqua dopo l'uso;**

**grempiule monouso.**

**In una struttura asettica, sarà richiesto altro idoneo vestiario.**

Qualsiasi spargimento della soluzione deve essere trattato immediatamente (da personale che indossi indumenti protettivi adatti) pulendo con salviette di carta monouso che dopo l'uso devono essere smaltite in contenitori ad alto rischio in conformità con la normativa in vigore. Le superfici contaminate devono essere lavate con abbondanti quantità di acqua.

Se la soluzione di ALKERAN dovesse venire a contatto con la cute, lavare immediatamente con sapone ed abbondante acqua fredda. In tali eventualità è prudente richiedere un parere medico.

In caso di contatto con gli occhi, lavare IMMEDIATAMENTE gli occhi con una irrigazione di sodio cloruro e richiedere subito consiglio medico. Se la soluzione di sodio cloruro non fosse disponibile, può essere usata una abbondante quantità di acqua.

#### **Eliminazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. In assenza di normative, la soluzione deve essere eliminata nel modo appropriato per le sostanze chimiche tossiche, per esempio, con incenerimento ad alta temperatura o sotterramento in profondità.

L'eliminazione di oggetti taglienti, quali aghi, siringhe, set di somministrazione e flaconi deve avvenire in contenitori rigidi etichettati con segnali appropriati per il rischio. Il personale coinvolto nell'eliminazione deve adottare le precauzioni necessarie ed il materiale deve essere distrutto, se necessario, mediante incenerimento. Tutte le operazioni di smaltimento devono essere in accordo con le normative in vigore.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aspen Pharma Trading Ltd - 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**ALKERAN 50 mg/10 ml Polvere e solvente per soluzione iniettabile**  
A.I.C. 021250028

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**22 Aprile 1969/Maggio 2005**

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALKERAN 2 mg Compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene:

**Principio attivo:** melfalan 2 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ALKERAN è indicato nel trattamento del:

- mieloma multiplo
- adenocarcinoma ovarico avanzato.

Da solo o in combinazione con altri farmaci ha un significativo effetto terapeutico in una parte dei pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato.

ALKERAN è efficace nel trattamento di una parte dei pazienti affetti da policitemia rubra vera.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione\_\_\_\_\_

ALKERAN è un farmaco citotossico appartenente alla classe degli agenti alchilanti. Deve essere prescritto solo da medici con esperienza nel trattamento di patologie maligne con tali agenti.

Poiché ALKERAN è un agente mielosoppressivo, è fondamentale effettuare frequenti controlli emocromocitometrici e, se necessario, la dose deve essere modificata (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

##### *Adulti*

#### Mieloma multiplo

Uno schema tipico di dosaggio per via orale comprende: 0,15 mg/kg di peso corporeo al giorno per via orale in dosi frazionate, per 4 giorni, con intervalli di 6 settimane tra un ciclo e l'altro.

Sono stati utilizzati numerosi regimi terapeutici. Per conoscerne i dettagli è necessario consultare la letteratura scientifica.

La somministrazione di ALKERAN e prednisone può essere più efficace di ALKERAN da solo.

L'associazione è di solito somministrata ad intervalli, anche se la superiorità di questa modalità di trattamento rispetto ad una terapia continua non è stata dimostrata. Nei pazienti che rispondono al trattamento, il prolungamento della terapia oltre un anno non sembra condurre a un miglioramento dei risultati.

#### Adenocarcinoma ovarico avanzato

Lo schema tipico è di 0,2 mg/kg di peso corporeo al giorno, somministrati per via orale per 5 giorni. Il trattamento viene ripetuto ad intervalli di 4-8 settimane, o appena il midollo osseo ha recuperato la sua normale funzionalità.

#### Carcinoma mammario avanzato

ALKERAN è stato somministrato per via orale a dosi di 0,15 mg/kg di peso corporeo o di 6 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno, per 5 giorni, con intervalli di 6 settimane tra un ciclo e l'altro. In caso di tossicità midollare il dosaggio veniva ridotto.

#### Policitemia rubra vera

La dose abituale per indurre la remissione è di 6-10 mg al giorno per 5-7 giorni e in seguito, di 2-4 mg al giorno fino al conseguimento di un soddisfacente controllo della malattia. La terapia di mantenimento comprende un dosaggio di 2-6 mg una volta alla settimana. Durante la terapia di mantenimento è fondamentale un attento controllo ematologico ed un aggiustamento del dosaggio sulla base dei risultati dei frequenti esami emocromocitometrici.

#### *Popolazione pediatrica*

ALKERAN, nell'ambito della posologia convenzionale, è solo raramente indicato nella popolazione pediatrica e non possono essere fornite linee guida definite per il dosaggio.

#### *Pazienti anziani*

Sebbene ALKERAN sia frequentemente impiegato ai dosaggi convenzionali nei pazienti anziani, non sono disponibili specifiche informazioni relative alla somministrazione in questo gruppo di pazienti. L'esperienza nell'impiego di ALKERAN nei pazienti anziani è limitata. Si deve pertanto assicurare, prima della somministrazione di ALKERAN nei pazienti anziani, che venga garantito un adeguato stato generale e funzionale degli organi.

#### *Pazienti con insufficienza renale*

La clearance di ALKERAN, sebbene variabile, si riduce in caso di insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

I dati farmacocinetici attualmente disponibili non indicano una necessità assoluta di riduzione del dosaggio quando il farmaco viene somministrato per

via orale ai pazienti con insufficienza renale. Tuttavia inizialmente è prudente utilizzare una dose ridotta.

### **Modo di somministrazione**

Dopo somministrazione orale l'assorbimento di ALKERAN è variabile. Al fine di assicurare il raggiungimento di livelli potenzialmente terapeutici può rendersi necessario un cauto aumento della dose fino a che non si riscontri mielosoppressione.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

ALKERAN è un farmaco citotossico attivo da usare solo sotto la supervisione di medici esperti nell'uso di tali farmaci.

L'immunizzazione effettuata con vaccino derivante da organismo vivo può potenzialmente causare infezione in pazienti immunocompromessi. Pertanto, l'immunizzazione con vaccini derivanti da organismi vivi non è raccomandata.

#### **Eventi tromboembolici**

Melfalan in associazione a lenalidomide e prednisone o in associazione a talidomide e prednisone o desametasone è associato ad un aumento del rischio di tromboembolia venosa. La tromboprofilassi deve essere somministrata specialmente nei pazienti con ulteriori fattori di rischio trombotici. La decisione di adottare misure profilattiche antitrombotiche deve essere presa dopo avere attentamente valutato i fattori di rischio preesistenti del singolo paziente (vedi paragrafi 4.4 e 4.8).

Se il paziente manifesta qualsiasi evento tromboembolico, il trattamento deve essere sospeso e deve essere iniziata la terapia anticoagulante standard. Una volta che il paziente è stato stabilizzato sul trattamento anticoagulante e le eventuali complicazioni dell'evento tromboembolico sono state gestite, melfalan in combinazione con lenalidomide e prednisone o talidomide e prednisone o desametasone può essere riavviato alla dose originale dipendente dalla valutazione del profilo rischio-beneficio. Il paziente deve continuare la terapia anticoagulante durante il ciclo di trattamento con melfalan.

**Manipolazione sicura di ALKERAN:** vedere paragrafo 6.6

#### **Monitoraggio**

Poiché ALKERAN è un potente agente mielodepressivo, è fondamentale effettuare un accurato controllo delle cellule ematiche al fine di evitare la

possibilità di una eccessiva mielosoppressione e il rischio di una irreversibile aplasia midollare.

I valori emocromocitometrici possono continuare a decrescere anche dopo la sospensione del trattamento, pertanto al primo segnale di un anormale abbassamento del numero dei leucociti o delle piastrine, la terapia deve essere temporaneamente interrotta.

ALKERAN deve essere usato con cautela in pazienti sottoposti recentemente a radioterapia o chemioterapia in quanto esposti a un maggiore rischio di tossicità midollare.

### **Insufficienza renale**

La clearance di ALKERAN può essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale, i quali possono avere anche depressione midollare uremica. E' necessaria pertanto una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2) ed una attenta osservazione dei pazienti.

Nelle prime fasi della terapia con melfalan in pazienti con mieloma e danno renale sono stati osservati significativi aumenti transitori dell'azotemia.

### **Mutagenesi**

Sono state osservate aberrazioni cromosomiche in pazienti trattati con il farmaco.

### **Cancerogenesi (Seconda neoplasia maligna primaria)**

E' stato segnalato che melfalan, come altri agenti alchilanti, è leucemogeno particolarmente nei pazienti anziani dopo una lunga terapia combinata e la radioterapia. Sono stati riportati casi di leucemia acuta in seguito a trattamento con melfalan per malattie quali amiloidosi, melanoma maligno, mieloma multiplo, macroglobulinemia, malattia da crio-agglutinine e cancro dell'ovaio.

Un confronto tra pazienti con neoplasie ovariche, che hanno ricevuto o meno agenti alchilanti, ha dimostrato che l'uso di questi agenti, compreso melfalan, aumenta in modo significativo l'incidenza di leucemia mieloide acuta (AML) e di sindromi mielodisplastiche (MDS). Prima dell'inizio del trattamento, il rischio leucemogeno (AML e MDS) deve essere bilanciato rispetto al potenziale beneficio terapeutico, specialmente se si considera l'uso di melfalan in combinazione con talidomide o lenalidomide e prednisone, in quanto è stato dimostrato che queste combinazioni aumentano il rischio leucemogeno. Prima, durante e dopo il trattamento i medici devono quindi esaminare il paziente in ogni momento effettuando le abituali misurazioni per assicurare il rilevamento precoce del tumore e iniziare il trattamento se necessario.

### **Tumori solidi**

L'uso di agenti alchilanti è stato collegato allo sviluppo di seconde neoplasie maligne primarie (SPM). In particolare, melfalan in associazione a lenalidomide e prednisone e, in misura inferiore, talidomide e prednisone è stato associato

ad un aumento del rischio di SPM solidi in pazienti anziani con nuova diagnosi di mieloma multiplo.

Prima della somministrazione di melphalan devono essere valutate le caratteristiche del paziente (ad es. età, etnia), l'indicazione primaria e le modalità di trattamento (ad es. radioterapia, trapianto), nonché i fattori di rischio ambientali (ad es. uso di tabacco).

## **Contraccezione**

A causa di un aumento del rischio di tromboembolia venosa in pazienti sottoposti a trattamento con melphalan in associazione a lenalidomide e prednisone o in associazione a talidomide e prednisone o desametasone, la pillola contraccettiva orale combinata non è raccomandata.

Se una paziente sta usando contraccettivi orali combinati, deve passare ad un altro metodo contraccettivo affidabile (ad es. pillola inibitoria dell'ovulazione a base di solo progesterone, come desogestrel, metodo di barriera, ecc). Il rischio di tromboembolia venosa continua dopo la sospensione del contraccettivo orale combinato.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Vaccini derivanti da organismi vivi

Le vaccinazioni con vaccini derivanti da organismi vivi non sono raccomandate negli individui immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

### Acido nalidissico

L'associazione di acido nalidixico con alte dosi di melphalan per via endovenosa ha causato la morte per enterocolite emorragica nella popolazione pediatrica.

### Ciclosporina

Sono state descritte alterazioni della funzionalità renale in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, che avevano ricevuto il trattamento di condizionamento con alte dosi di melphalan per via endovenosa e che successivamente erano stati trattati con ciclosporina per prevenire il rigetto del trapianto.

### Busulfan

Nella popolazione pediatrica, per il regime BuMel, è stato riportato che la somministrazione di melphalan prima di 24 ore dall'ultima somministrazione orale di busulfan, può influenzare lo sviluppo di tossicità.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

Come nel caso di tutti gli altri trattamenti chemioterapici citotossici, adeguate precauzioni contraccettive devono essere impiegate quando ad uno dei partner venga somministrato ALKERAN.

L'uso del melphalan deve essere evitato, ove possibile, durante la gravidanza, particolarmente durante il primo trimestre. In ciascun caso individuale il rischio

potenziale per il feto deve essere bilanciato con il beneficio atteso per la madre.

### **Allattamento**

Le madri in trattamento con ALKERAN non devono allattare al seno.

### **Fertilità**

Alkeran causa soppressione delle funzioni ovariche in donne in premenopausa, dando luogo ad amenorrea in un numero significativo di pazienti.

Esistono evidenze da studi su animali che ALKERAN può avere un effetto negativo sulla spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3). Pertanto è possibile che ALKERAN possa causare sterilità temporanea o permanente nei pazienti maschi. Si consiglia agli uomini che assumono ALKERAN di non avere figli durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo lo stesso e di rivolgersi a uno specialista di conservazione degli spermatozoi prima del trattamento, in quanto esiste la possibilità di infertilità irreversibile a seguito del trattamento con ALKERAN.

Per gli effetti sulla fertilità vedere paragrafo 5.3.

### **Teratogenesi**

Il potenziale effetto teratogeno di ALKERAN non è stato studiato. In ragione delle sue proprietà mutagene e delle similitudini strutturali con noti composti teratogeni, è possibile che il melfalan possa causare difetti congeniti nella prole di pazienti trattati con il farmaco.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non esistono dati.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Per questo prodotto non esiste una documentazione clinica recente da usare come supporto per la determinazione della frequenza degli effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati possono variare nella loro incidenza a seconda dell'indicazione e della dose ricevuta ed anche se somministrati in combinazione con altri agenti terapeutici.

Le reazioni avverse sono elencate per sistemi e organi e secondo MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comune >1/10, comune >1/100, <1/10, non comune >1/1000, <1/100, raro >1/10000, <1/1000, molto raro <1/10000, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b><u>Classificazione per sistemi e organi</u></b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	Non nota	Leucemia mieloide acuta secondaria e sindrome mieloplastica (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Molto comune:	Depressione midollare (leucopenia, trombocitopenia e anemia)
	Raro:	anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Raro:	Ipersensibilità <sup>1</sup> (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro:	Malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare (inclusi casi fatali)
<b>Patologie gastrointestinali<sup>2</sup></b>	Molto comune:	Nausea, vomito, diarrea e stomatite ad alte dosi
	Raro:	Stomatite a dosi convenzionali
Patologie epatobiliari	Raro:	Patologie epatiche (anomalie nei test di funzionalità epatica, epatite e ittero).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia a dosi elevate
	Comune:	Alopecia a dosi convenzionali
	Raro:	Esantema maculopapulare e prurito (vedere Disturbi del sistema immunitario)
Patologie renali ed urinarie	Comune:	Urea ematica aumentata <sup>3</sup>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Azoospermia, amenorrea
Patologie vascolari <sup>4</sup>	Non nota	Trombosi venosa profonda e embolia polmonare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia

<sup>1</sup>Sono state riportate, raramente, reazioni allergiche al melfalan quali orticaria, edema, rash cutanei e shock anafilattico, a seguito della prima somministrazione o delle successive, particolarmente dopo somministrazione endovenosa. Raramente, in associazione a tali eventi, è stato anche riportato arresto cardiaco.

<sup>2</sup>Fino al 30% dei pazienti trattati con melfalan a dosi orali convenzionali ha manifestato effetti gastrointestinali quali nausea e vomito.

<sup>3</sup>Il significativo aumento temporaneo dell'urea nel sangue è stato osservato nelle fasi iniziali della terapia con melfalan nei pazienti affetti da mieloma con danno renale.

<sup>4</sup>Le reazioni avverse clinicamente importanti associate all'uso di melfalan in combinazione con talidomide e prednisone o desametasone e in misura minore melfalan con lenalidomide e prednisone includono: trombosi venosa profonda ed embolia polmonare (vedi paragrafi 4.2 e 4.4).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione tramite

[www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi e segni*

I segni più frequenti di iperdosaggio acuto conseguente a somministrazione per via orale sono rappresentati da disturbi gastro-intestinali, come la nausea, il vomito, la diarrea. L'effetto tossico principale è la depressione midollare che può condurre a leucopenia, trombocitopenia e anemia.

### *Trattamento*

Se necessario si devono istituire misure generali di supporto, associate ad appropriate trasfusioni ematiche e piastriniche, e deve essere presa in considerazione l'ospedalizzazione, la profilassi delle infezioni con agenti antiinfettivi, l'uso di fattori ematologici di crescita.

Non si conoscono antidoti specifici. Il quadro ematico deve essere attentamente controllato per almeno 4 settimane dall'avvenuto sovradosaggio, fino a che non vi sia evidenza di recupero.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici e immunomodulatori - citostatici - sostanze alchilanti - analoghi della mostarda azotata. Codice ATC: L01AA03

### **Meccanismo di azione**

Melfalan é un agente alchilante bifunzionale. La formazione di composti intermedi contenenti carbonio da ciascuno dei due gruppi bis-2-cloroetilici consente l'alchilazione attraverso la formazione di un legame covalente con l'atomo di azoto in posizione 7 della guanina del DNA, con la formazione di legami crociati tra i due filamenti di DNA e conseguente inibizione della replicazione cellulare.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

L'assorbimento di melfalan per via orale è estremamente variabile sia rispetto al tempo di comparsa del farmaco nel plasma sia rispetto alle concentrazioni plasmatiche di picco.

Negli studi di biodisponibilità assoluta con melfalan la media della biodisponibilità assoluta era compresa tra 56 e 85%.

La somministrazione per via endovenosa può essere utilizzata per evitare la variabilità nell'assorbimento associata al trattamento mieloablativo.

In uno studio con 18 pazienti ai quali era stato somministrato melfalan 0,2-0,25 mg/kg di peso corporeo per via orale, la concentrazione plasmatica massima (range 87-350 nanogrammi/ml) era raggiunta entro 0,5-2,0 ore.

L'assunzione di compresse di ALKERAN subito dopo il pasto determina un ritardo nel raggiungimento della concentrazione di picco plasmatico e una riduzione del 39-5445% dell'area delimitata dalle curve tempo-concentrazione plasmatica.

### *Distribuzione*

Melfalan presenta una limitata penetrazione attraverso la barriera emato-encefalica. Molti sperimentatori hanno prelevato campioni del liquido cerebrospinale e non hanno trovato farmaco misurabile. Sono state osservate basse concentrazioni (circa il 10% di quelle del plasma) in un singolo studio ad alte dosi nella popolazione pediatrica.

### *Eliminazione*

In 13 pazienti ai quali era stato somministrato melfalan 0,6 mg/kg di peso corporeo, la media dell'emivita di eliminazione terminale plasmatica è stata di  $90 \pm 57$  minuti, con l'11% del farmaco che si ritrova nelle urine durante le 24 ore.

In 18 pazienti ai quali era stato somministrato melfalan 0,2-0,25 mg/kg di peso corporeo per via orale, l'emivita di eliminazione media è stata di  $1,12 \pm 0,15$  ore.

## **Popolazioni speciali**

### *Pazienti con insufficienza renale*

La clearance di melfalan può essere diminuita nell'insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Pazienti anziani*

Non è stata evidenziata alcuna correlazione tra l'età e la clearance di melfalan o l'emivita terminale di eliminazione di melfalan (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### **Mutagenesi**

Melfalan è mutageno negli animali.

### **Studi sulla fertilità**

Nei topi, melfalan somministrato per via intraperitoneale a una dose di 7,5 mg/kg, ha dimostrato effetti riproduttivi attribuibili alla citotossicità in specifici stadi delle cellule germinali maschili e ha indotto mutazioni letali dominanti e traslocazioni ereditabili nelle cellule germinali post-meiotiche, in particolare negli spermatozoi di stadio medio-avanzato.

È stato effettuato uno studio per misurare la capacità riproduttiva totale di melfalan nei topi femmina. Le femmine hanno ricevuto un'unica dose intraperitoneale di 7,5 mg/kg di melfalan e sono state stabulate con un maschio non trattato per la maggior parte della durata della loro vita riproduttiva (un minimo di 347 giorni post-trattamento). Una marcata riduzione nelle dimensioni delle cucciolate si è verificata nel primo intervallo post-trattamento, seguito da una ripresa quasi completa. Dopodiché, si è verificato un declino graduale nelle dimensioni delle cucciolate. Questo è avvenuto simultaneamente con una riduzione della percentuale di femmine fertili, un risultato associato a una riduzione indotta nel numero di follicoli piccoli (vedi paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo: cellulosa microcristallina, crospovidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato

Rivestimento: ipromellosa, titanio diossido, macrogol

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono conosciute incompatibilità con altri farmaci.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura compresa tra 2-8 °C, in luogo asciutto.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

ALKERAN 2 mg è fornito come compresse rotonde, da bianche a biancastre, biconvesse, con il marchio "GXEH3" su un lato e "A" sull'altro, contenute in flacone di vetro ambrato con chiusura a prova di bambino da 25 compresse.

ALKERAN 2 mg Compresse rivestite con film - Flacone da 25 compresse

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### *Manipolazione sicura di ALKERAN Compresse*

L'utilizzo delle preparazioni di melfalan deve seguire le raccomandazioni che si riferiscono ai farmaci citotossici in accordo con le normative locali.

Accertato che il rivestimento esterno della compressa è intatto, non ci sono rischi nel maneggiare ALKERAN.

Le compresse di ALKERAN non devono essere divise.

### *Eliminazione*

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus  
Dublino 24,  
Irlanda

## **8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ALKERAN 2 mg Compresse rivestite con film

A.I.C. 021250030

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

22 Aprile 1969/Maggio 2005

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**