

**FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**  
**Melfalan Tillomed 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione**  
**Melfalan**

Medicinale equivalente

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è Melfalan Tillomed e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Melfalan Tillomed
3. Come viene somministrato Melfalan Tillomed
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Melfalan Tillomed
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Che cos'è Melfalan Tillomed e a cosa serve**

Melfalan Tillomed contiene un medicinale chiamato melfalan che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti alchilanti (chiamati anche per chemioterapia). Melfalan Tillomed viene usato per trattare il cancro. Agisce riducendo il numero di cellule anormali prodotte dal suo organismo.

Melfalan Tillomed viene usato per:

- Mieloma multiplo – un tipo di cancro che si sviluppa dalle cellule del midollo spinale chiamate plasmacellule. Le plasmacellule contribuiscono a combattere le infezioni e le malattie producendo gli anticorpi
- Cancro avanzato delle ovaie
- Neuroblastoma nell'infanzia – un cancro del sistema nervoso
- Melanoma maligno – un cancro della pelle
- Sarcoma dei tessuti molli – un cancro dei muscoli, del grasso, del tessuto fibroso, dei vasi sanguigni e di altri tessuti connettivi dell'organismo.

Chieda al suo medico se vuole ottenere ulteriori chiarimenti in merito a queste patologie.

**2. Cosa deve sapere prima di prendere Melfalan Tillomed**

**Non usi Melfalan Tillomed**

- Se è allergico (ipersensibile) al melfalan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se soffre di una grave riduzione della formazione di cellule del sangue nel midollo spinale (grave soppressione midollare [leucociti  $<2000/\text{mm}^3$ , piastrine  $<50.000/\text{mm}^3$ ]).
- Se è in gravidanza, soprattutto durante i primi 3 mesi.
- Se sta allattando con latte materno.

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere prima di essere trattato con Melfalan Tillomed.

## **Avvertenze e precauzioni**

Informi il medico o l'infermiere:

- Se è stato sottoposto a radioterapia o chemioterapia, adesso o di recente
- Se ha un problema ai reni
- Se sta per essere vaccinato o è stato vaccinato di recente. Infatti alcuni vaccini (ad esempio, per la poliomelite, il morbillo, gli orecchioni, la rosolia) possono provocarle un'infezione se li riceve durante il trattamento con Melfalan Tillomed

Melfalan Tillomed le verrà prescritto da uno specialista che ha esperienza nel trattamento dei disturbi del sangue o del cancro.

**Può verificarsi danno locale ai tessuti.** Pertanto non deve essere iniettato direttamente in una vena periferica.

Poiché Melfalan Tillomed **sopprime in maniera potente la formazione di cellule del sangue** nel midollo osseo, il medico monitorerà attentamente i valori del sangue e se necessario, interromperà il trattamento se il numero di cellule nel sangue è troppo basso.

Come altre sostanze alchilanti, Melfalan Tillomed può causare anche leucemia. Il rischio di leucemia deve essere considerato rispetto al beneficio terapeutico del trattamento con melfalan.

Melfalan ha un effetto mutageno. Pertanto agli **uomini** trattati con melfalan si deve consigliare di non avere figli durante il trattamento con melfalan e fino a 6 mesi dopo e di rivolgersi a un centro di conservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento.

## **Altri medicinali e Melfalan Tillomed**

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli ottenuti senza ricetta. In particolare informi il medico o l'infermiere se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- vaccini che contengono organismi vivi (vedere "Avvertenze e precauzioni") poiché ciò può portare a reazioni potenzialmente pericolose dalla vaccinazione.
- altri medicinali citotossici (chemioterapia)
- acido nalidissico (un antibiotico usato per trattare le infezioni delle vie urinarie) con alte dosi di melfalan per via endovenosa può portare all'infiammazione del rivestimento dell'intestino e causare sanguinamento nei bambini.
- ciclosporina (usato per prevenire il rigetto di organi o tessuti in seguito a un trapianto o per trattare alcune condizioni della pelle quali psoriasi ed eczema o per trattare l'artrite reumatoide) può portare alla compromissione della funzione dei reni.

## **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### Gravidanza

Il trattamento con Melfalan Tillomed non è raccomandato durante la gravidanza poiché può causare danno permanente al feto. Ciò vale sia per gli uomini che per le donne. Tuttavia, se il trattamento con Melfalan Tillomed è necessario, si devono fornire consigli medici sul rischio di effetti indesiderati nel bambino.

### Allattamento

Non allatti al seno durante il trattamento con Melfalan Tillomed. Chiedi consiglio al medico o all'ostetrica.

### Fertilità

Melfalan Tillomed può danneggiare lo sperma o gli ovuli. Devono essere prese precauzioni contraccettive affidabili mentre lei o il suo partner venite trattati con questo medicinale e per almeno sei mesi dopo per evitare una gravidanza. Chieda consiglio al medico.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti di Melfalan Tillomed sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Deve consultare il medico prima di guidare o usare strumenti o macchinari poiché la quantità di alcool contenuta nel medicinale può compromettere la sua capacità di guidare e di usare macchinari.

### **Melfalan Tillomed contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è praticamente ‘senza sodio’.

### **Melfalan Tillomed contiene etanolo**

Questo medicinale contiene un 5% in volume di etanolo, cioè fino a 424,3 mg per dose equivalente a 4,79 ml di birra o 1,99 ml di vino per dose. Questa quantità può essere dannosa per la salute degli 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.

“Per chi svolge attività sportiva, l’uso di medicinali contenenti alcool etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive”.

### **Melfalan Tillomed contiene glicole propilenico**

Può causare sintomi simili a quelli dell’alcool.

## **3. Come viene somministrato Melfalan Tillomed**

Melfalan Tillomed le deve essere prescritto solo da medici specialisti con esperienza nel trattamento del cancro o di disturbi del sangue.

### Modo di somministrazione:

Melfalan Tillomed le verrà somministrato:

- come iniezione o per infusione in una vena
- come perfusione in una particolare parte del corpo attraverso un’arteria

Melfalan Tillomed viene somministrato dopo ricostituzione con il solvente contenuto nel flaconcino incluso. L’ulteriore diluizione deve avvenire solo con soluzioni per infusione di sodio cloruro 0,9% m/v. Melfalan Tillomed non è compatibile con soluzioni per infusione contenenti destrosio.

Si devono evitare fuoriuscite dai vasi sanguigni (stravaso), poiché può verificarsi danno locale ai tessuti. Pertanto, non deve essere iniettato direttamente in una vena periferica. Se necessario, il medico le somministrerà Melfalan Tillomed tramite un accesso venoso centrale.

Il medico deciderà quanto Melfalan Tillomed dovrà ricevere. La quantità di Melfalan Tillomed dipende da:

- il suo peso o la sua superficie corporea (una misura specifica che considera il suo peso e la sua altezza)
- gli altri medicinali che sta assumendo
- la sua malattia
- la sua età
- se ha problemi renali

Durante il trattamento con Melfalan Tillomed, il medico la sottoporrà a regolari esami del sangue. Ciò è necessario per controllare il numero di cellule nel sangue. Il medico potrà a volte modificare la sua dose in base ai risultati di questi esami.

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

Non c'è un'esperienza adeguata per l'uso nei bambini e negli adolescenti. Non possono essere fornite raccomandazioni sulla dose.

#### Pazienti anziani

Melfalan Tillomed è frequentemente impiegato ai dosaggi convenzionali nell'anziano. Tuttavia, non sono disponibili specifiche esperienze in questo gruppo di pazienti.

Prima di ricevere il trattamento con elevate dosi per via endovenosa, il medico si accerterà che lei abbia un appropriato stato di salute generale e un'adeguata funzione degli organi.

La terapia a dosi elevate non deve essere eseguita con la dose massima di melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> in pazienti al di sopra dei 70 anni di età, poiché a questa dose è stata osservata una mortalità elevata inaccettabile.

Se soffre di danno renale, i livelli di urea nel sangue possono temporaneamente aumentare durante il trattamento con melfalan e possono portare a danno al midollo spinale. Pertanto, il medico monitorerà con attenzione i livelli di urea nel sangue.

Il medico deciderà la durata del trattamento.

#### **Se prende più Melfalan Tillomed di quanto deve**

Sarà il medico a somministrarle Melfalan Tillomed, perciò è improbabile che riceva una dose eccessiva. Se pensa che le sia stata somministrata una dose eccessiva o di aver saltato una dose, informi il medico o l'infermiere.

Si rivolga al medico se ha l'impressione che l'effetto di Melfalan Tillomed 50 mg iniettabile sia troppo forte o troppo debole.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):**

- Riduzione della formazione delle cellule del sangue nel midollo spinale che può portare ad un numero minore di cellule circolanti (globuli rossi e bianchi) e di piastrine che porta ad un aumentato rischio di infezioni. Intolleranze gastrointestinali come nausea o vomito, diarrea, infiammazione della mucosa orale ad alte dosi. A dosi endovenose elevate il vomito, la diarrea e l'infiammazione della mucosa orale possono essere dose-limitanti. Il pre-trattamento con ciclofosfamide può ridurre i sintomi dello stomaco e dell'intestino. Perdita di capelli a dosi elevate.
- Riduzione dei muscoli, moltiplicazione di tessuto connettivo nel tessuto muscolare, dolore muscolare, aumento dell'enzima creatininfosfochinasi nel sangue.
- Sensazione soggettiva e transitoria di calore e/o formicolio dopo la somministrazione di dosi elevate tramite un catetere venoso centrale.

I valori del sangue devono essere attentamente monitorati. Ai primi segni di un calo acuto dei valori del sangue, il trattamento con melfalan deve essere interrotto. Tuttavia, i valori del sangue possono continuare a diminuire anche dopo la conclusione del trattamento.

##### **Effetti indesiderati comuni (possono riguardare meno di 1 persona su 10)**

- Può verificarsi leucemia acuta (un tumore del sangue), generalmente dopo un lungo periodo di tempo dopo la conclusione del trattamento ed in particolare nei pazienti anziani in seguito ad uso a lungo termine nella terapia di associazione e nella radioterapia.
- Perdita di capelli a dosi convenzionali

- Accumulo locale limitato e doloroso di liquidi nei muscoli che porta a dolore e dolorabilità e a volte a intorpidimento e debolezza muscolare (sindrome compartimentale)
- Aumenti dell'urea nel sangue all'inizio del trattamento con melfalan in pazienti con problemi ai reni
- Infertilità temporanea e permanente con riduzione del numero e della motilità degli spermatozoi nel seme (azoospermia)
- Perdita dei cicli mestruali (amenorrea)

**Effetti indesiderati rari (possono riguardare meno di 1 persona su 1.000):**

- Alterazioni del numero dei globuli rossi dovuto a rottura dei globuli rossi (anemia emolitica) che può portare a stanchezza, febbre, capogiri e aumento delle infezioni.
- Reazioni allergiche come infiammazione dei tessuti, eruzioni cutanee inclusa pelle coperta di chiazze e pruriginosa, nonché reazioni allergiche gravi si sono verificate raramente all'inizio e successivamente durante il trattamento con segni di gonfiore delle labbra, della lingua e della gola, dolore al petto o rigidità al torace, che possono causare difficoltà a deglutire e respirare. Sono stati segnalati casi di attacco cardiaco associato a gravi reazioni allergiche.
- Infezioni ai polmoni (polmonite) e danni ai polmoni causati da alterazioni del tessuto dei polmoni (fibrosi polmonare, inclusi quelli con esito fatale).
- **Infiammazione della mucosa orale, a dosi normali.**
- Alterazioni del fegato, come infiammazione del fegato e modifiche degli enzimi epatici e della funzione del fegato (colorito giallo della pelle e degli occhi); occlusioni delle vene del fegato a trattamento con alte dosi.

**Effetti indesiderati non noti** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- morte del tessuto muscolare (necrosi), decadimento muscolare (rabbdomiolisi) che porta a debolezza muscolare e intorpidimento.
- Cancro del midollo spinale che inizia rapidamente (leucemia mieloide acuta) e un gruppo di tumori nei quali le cellule immature del sangue nel midollo spinale non maturano o non diventano cellule del sangue sane (sindromi mielodisplastiche).

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Melfalan Tillomed**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Melfalan Tillomed dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare il flaconcino nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Melfalan Tillomed viene preparato per l'uso da un operatore sanitario. Una volta preparato deve essere usato immediatamente. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

Il principio attivo è il melfalan. Ogni flaconcino contiene 50 mg di melfalan.

Gli altri componenti sono:

Flaconcino con la polvere: povidone (valore K: 10,2-13,8) e acido cloridrico diluito.

Flaconcino con il solvente: acqua per preparazioni iniettabili, sodio citrato diidrato, glicole propilenico ed etanolo.

Melfalan Tillomed viene disciolto in un diluente prima di essere iniettato.

### **Descrizione dell'aspetto di Melfalan Tillomed e contenuto della confezione**

Ogni confezione contiene un flaconcino di Melfalan Tillomed e un flaconcino di Melfalan Tillomed solvente.

Il flaconcino di polvere contiene 50 mg del principio attivo melfalan in forma di polvere e il flaconcino con il solvente contiene 10 ml di un solvente nel quale ricostituire (sciogliere) la polvere.

Quando un flaconcino di melfalan polvere viene ricostituito con 10 ml di solvente, la soluzione che ne risulta contiene 5 mg/ml di melfalan anidro.

Polvere: flaconcino in vetro sagomato trasparente di tipo I chiuso ermeticamente con tappo in gomma bromobutilica rivestito con omniflex G3 e ghiera flip off in alluminio con un bottone arancione in polipropilene e finitura satinata. Confezione: 1 flaconcino contenente 50 g di melfalan.

Solvente: flaconcino in vetro sagomato trasparente di tipo I chiuso ermeticamente con tappo in gomma bromobutilica e ghiera flip off in alluminio con un bottone arancione in polipropilene e finitura satinata. Confezione: 1 flaconcino contenente 10 ml.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Tillomed Laboratories Ltd  
3 Howard Road  
Eaton Socon, St Neots  
Cambridgeshire, PE19 8ET  
United Kingdom

#### **Produttore**

Emcure Pharma UK Ltd  
Basepoint Business Centre,  
110 Butterfield, Great Marlings,  
Luton, LU2 8DL  
United Kingdom

**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

<b>Paese</b>	<b>Nome del prodotto</b>
Regno Unito	Melphalan 50 mg Powder and Solvent for Solution for Injection/Infusion
Germania	Melphalan Tillomed 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions/Infusionslösung
Italia	Melfalan Tillomed
Spagna	Melfalan Tillomed 50 mg polvo y disolvente para solución para perfusión EFG
Cipro	Melphalan Tillomed 50 mg
Grecia	Melphalan Tillomed 50 mg

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAA}>**

.....

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

*Per ulteriori informazioni, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche de Prodotto*

Note: Melfalan Tillomed iniettabile è un agente citotossico. Pertanto, deve essere usata cautela durante la sua manipolazione e preparazione. Si raccomanda l'uso di guanti e di altro abbigliamento protettivo per prevenire il contatto con la pelle.

Melfalan Tillomed iniettabile deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa.

Deve essere evitato lo stravasamento poiché può verificarsi danno locale ai tessuti. Pertanto non si deve iniettare direttamente in una vena periferica. Si raccomanda che il concentrato ricostituito per soluzione iniettabile o per infusione sia iniettato lentamente in una soluzione per infusione rapida attraverso un sito disinfettato. Se ciò non è possibile il concentrato per la preparazione di una soluzione iniettabile o per infusione può essere diluito in una sacca per infusione. In caso di accesso venoso difficile, si deve somministrare tramite catetere venoso centrale.

Per la terapia ad alte dosi con o senza trapianto autologo di midollo spinale, si raccomanda di somministrare Melfalan Tillomed tramite accesso venoso centrale.

I dettagli relativi alle tecniche di perfusione sono descritti nella letteratura scientifica.

Melfalan Tillomed soluzione iniettabile o per infusione deve essere preparato per l'uso in una unità asettica di una farmacia fornita di una idonea camera a flusso laminare verticale.

#### Dosaggio in caso di danno renale

Per i dosaggi convenzionali e danno renale da moderato a grave, la dose iniziale deve essere ridotta del 50%. Il medico determinerà la dose in base alla conta ematica.

A dosi elevate (100-200 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea), la necessità di riduzione della dose dipende dal grado di funzione renale e dalla necessità terapeutica, così come dal fatto che sia stato eseguito o meno un trapianto autologo di midollo spinale. Indicativamente, una riduzione della dose del 50% può essere considerata normale per una restrizione della funzione renale da moderata a grave (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min). Sono inoltre necessari un adeguato apporto di liquidi e un'aumentata escrezione urinaria. Il medico non le raccomanderà il trattamento con dosi elevate di melfalan con una funzione renale ancora più compromessa (clearance della creatinina < 30 ml/min).

È importante che sia la polvere anidra sia il solvente siano a temperatura ambiente quando viene preparata la soluzione. A questo scopo, 10 ml di solvente devono essere aggiunti in una volta al flaconcino della polvere anidra per mezzo di una siringa da iniezione e immediatamente agitato continuamente fino a che la polvere anidra non si è completamente disciolta.

Il concentrato così ottenuto per la preparazione della soluzione iniettabile o infusione ha un pH di circa 6.5 e contiene 5 mg/ml di melfalan privo di acqua in 1 ml.

Melfalan iniettabile deve essere somministrato esclusivamente con soluzioni per infusione di sodio cloruro 0,9%. **Non** è compatibile con soluzioni per infusione contenenti destrosio.

Quando diluito in una soluzione per infusione, melfalan ha una stabilità limitata ed il tasso di degradazione aumenta rapidamente con l'aumento della temperatura. Pertanto la soluzione deve essere preparata



immediatamente prima dell'uso. Quando melfalan viene infuso alla temperatura ambiente di circa 25°C, la durata totale della preparazione del concentrato per la preparazione della soluzione iniettabile o per infusione non deve superare 1,5 ore (un'ora e mezza) fino al termine dell'infusione.

#### *Stabilità della soluzione pronta all'uso*

Per uso immediato

La soluzione ricostituita non deve essere tenuta in frigorifero poiché il principio attivo può precipitare. La soluzione in eccesso deve essere scartata (vedere il paragrafo sullo smaltimento).

Se appare un'eventuale torbidità o cristallizzazione nel concentrato per la produzione della soluzione iniettabile o infusione, o nella soluzione per infusione diluita, la soluzione deve essere eliminata.

#### *Sovradosaggio*

Nausea e vomito possono verificarsi immediatamente dopo sovradosaggio endovenoso acuto. Le mucose intestinali e gastriche possono essere danneggiate. Dopo il sovradosaggio è stata segnalata diarrea, occasionalmente con sanguinamento. Un effetto tossico maggiore è la soppressione del midollo spinale, che si manifesta come leucopenia, trombocitopenia e anemia.

Laddove appropriato, devono essere iniziate misure di supporto con trasfusioni di sangue e utilizzo di concentrato di piastrine. In aggiunta, di devono considerare l'ospedalizzazione, la profilassi per le infezioni e l'applicazione di fattori di crescita ematica.

Non esiste un antidoto specifico. Tuttavia la conta ematica deve essere monitorata per brevi periodi di tempo per almeno 4 settimane, fino a che non si osserva un recupero dei livelli ematici.

#### *Precauzioni speciali per lo smaltimento e altre manipolazioni*

Devono essere osservate le procedure per la manipolazione e lo smaltimento sicuri dei prodotti antitumorali:

- Il personale deve essere istruito nella ricostituzione del medicinale.
- Le donne in gravidanza devono essere escluse dalla manipolazione di questo medicinale.
- Durante la ricostituzione della preparazione, il personale deve indossare abbigliamento protettivo adeguato con mascherine per il volto, occhiali di protezione e guanti.
- Qualsiasi medicinale o prodotto di scarto inclusi articoli utilizzati per la somministrazione o la pulizia, come i guanti, deve essere smaltito in base alla normativa locale vigente per i medicinali citotossici.

In caso di contatto accidentale con gli occhi di melfalan 50 mg iniettabile, lavare immediatamente gli occhi con una irrigazione di sodio cloruro e consultare subito il medico. In caso di contatto con la cute, lavare immediatamente le zone colpite con sapone ed abbondante acqua fredda e consultare subito il medico. La soluzione fuoriuscita deve essere pulita immediatamente con un asciugamano di carta umido, che poi deve essere smaltito in sicurezza. Le superfici contaminate devono essere lavate con abbondante acqua.