

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Melfalan Tillomed 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene melfalan cloridrato pari a 50 mg di melfalan.

Ogni flaconcino di solvente contiene 10 ml di solvente.

Ogni ml di soluzione ricostituita contiene 5 mg di melfalan.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino di solvente contiene 0,4243 di etanolo e 6,2148 di glicole propilenico.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino (10 ml) come costituente degli eccipienti, cioè è praticamente 'senza sodio'.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione.

Polvere: polvere liofilizzata da bianca a giallo chiaro.

Solvente: soluzione trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Melfalan Tillomed, al dosaggio convenzionale per via endovenosa, può essere usato nel trattamento del mieloma multiplo e del carcinoma ovarico.
- Melfalan Tillomed, ad alto dosaggio per via endovenosa, è indicato nel trattamento del mieloma multiplo e del neuroblastoma nell'infanzia, con o senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche.
- Melfalan Tillomed, somministrato per perfusione arteriosa regionale, è indicato nel trattamento del melanoma maligno localizzato delle estremità e del sarcoma dei tessuti molli localizzato delle estremità.

Nelle suddette indicazioni, melfalan può essere usato da solo o in associazione con altri farmaci citotossici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Somministrazione parenterale:

Melfalan Tillomed deve essere prescritto solo da specialisti con esperienza nel trattamento di patologie maligne.

Poichè melfalan causa mielodepressione, è fondamentale effettuare frequenti controlli emocromocitometrici durante la terapia e, se necessario, la somministrazione deve essere interrotta o modificata. L'uso di melfalan deve essere eseguito solo con un attento controllo ematologico. Se la conta dei leucociti o delle piastrine si riduce in maniera insolita, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Melfalan è esclusivamente per uso endovenoso e perfusione arteriosa regionale. Melfalan non deve essere somministrato senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche a dosi superiori a 140 mg/m².

Mieloma multiplo: Melfalan è stato impiegato su base intermittente da solo, o in associazione con altri farmaci citotossici. Inoltre la somministrazione di prednisone è stata inclusa in alcuni regimi terapeutici.

Lo schema posologico tipico per via endovenosa, quando impiegato da solo, prevede 0,4 mg/kg di peso corporeo (16 mg/m² 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/m² di superficie corporea (circa 2,5-5,0 mg/kg di peso corporeo), ma diventa essenziale il trapianto di cellule staminali ematopoietiche a seguito di dosi superiori a 140 mg/m² di superficie corporea. Sono inoltre raccomandate l'idratazione e la diuresi forzata.

Adenocarcinoma ovarico: Se somministrato per via endovenosa da solo, è stata spesso impiegata la dose di 1 mg/kg di peso corporeo (circa 40 mg/m² di superficie corporea) somministrata ad intervalli di 4 settimane.

Se somministrato in associazione con altri farmaci citotossici, sono state impiegate dosi endovenose comprese tra 0,3 e 0,4 mg/kg di peso corporeo (12-16 mg/m² di superficie corporea) ad intervalli di 4-6 settimane.

Neuroblastoma avanzato nell'infanzia: Dosi comprese tra 100 e 240 mg/m² 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.

Melanoma maligno: La perfusione regionale con melfalan 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 deve consultare la letteratura scientifica. L'intervallo di dose abituale per la perfusione delle estremità superiori è di 0,6-1,0 mg/kg di peso corporeo e per la perfusione delle estremità inferiori è di 0,8-1,5 mg/kg di peso corporeo.

Sarcoma dei tessuti molli: La perfusione regionale con melfalan associata ad ipertermia è stata usata nel trattamento di tutti gli stadi di sarcoma dei tessuti molli localizzato, generalmente in associazione con la chirurgia. L'intervallo di dose abituale per la perfusione delle estremità superiori è di 0,6-1,0 mg/kg di peso corporeo e per la perfusione delle estremità inferiori è di 1-1,4 mg/kg di peso corporeo

Popolazione pediatrica

Melfalan, alla posologia convenzionale, è solo raramente indicato nella popolazione pediatrica e non possono essere fornite linee guida per il dosaggio.

Melfalan ad alte dosi, in associazione con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, è stato utilizzato nel neuroblastoma dell'infanzia e possono essere usate linee guida sulla dose basate sulla superficie corporea, come per gli adulti.

Pazienti anziani

Sebbene melfalan 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 melfalan ad alte dosi nei pazienti anziani è limitata. Si deve pertanto assicurare, prima della somministrazione di melfalan ad alte dosi nei pazienti anziani, che venga garantito un adeguato stato di salute generale e di funzionalità degli organi.

Danno renale

La clearance del melfalan, sebbene variabile, può essere ridotta in caso di danno renale.

Nel caso in cui Melfalan Tillomed venga impiegato a dosaggi convenzionali per via endovenosa (16-40 mg/m² di superficie corporea), si raccomanda che la dose iniziale venga ridotta del 50% e che la dose successiva venga determinata in rapporto al grado di soppressione ematologica.

Nel caso di dosi elevate di Melfalan Tillomed per via endovenosa (100-240 mg/m² di superficie corporea), la necessità di riduzione della dose dipende dal grado di danno renale, dalla reinfusione o meno di cellule staminali ematopoietiche, e dalla necessità terapeutica. Melfalan Tillomed non deve essere somministrato senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche a dosi superiori a 140 mg/m².

Indicativamente, per il trattamento con Melfalan Tillomed a dosi elevate senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche in pazienti con danno renale moderato (clearance della creatinina da 30-50 ml/min) è usuale una riduzione della dose del 50%. Melfalan Tillomed a dosi elevate (a dosi superiori a 140 mg/m²) senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche non deve essere usato in pazienti con danno renale più grave.

Melfalan Tillomed a dosi elevate con trapianto di cellule staminali è stato utilizzato con successo anche in pazienti dipendenti dalla dialisi con insufficienza renale in fase terminale. Per i dettagli consultare la relativa letteratura.

Modo di somministrazione

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

Melfalan Tillomed non è compatibile con soluzioni per infusione contenenti destrosio. Si raccomanda l'uso esclusivo di soluzioni iniettabili di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Per le istruzioni sulla diluizione prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Quando ulteriormente diluito in una soluzione per infusione, Melfalan Tillomed ha una stabilità ridotta ed il tasso di degradazione aumenta rapidamente con l'aumento della temperatura. Se Melfalan Tillomed viene infuso alla temperatura ambiente di circa 25°C il tempo totale compreso fra la preparazione della soluzione ricostituita ed il completamento della diluizione per infusione non deve superare 1 ora e mezza.

Se dovesse apparire torbidità o cristallizzazione nelle soluzioni ricostituite o diluite, la preparazione deve essere eliminata.

Deve essere prestata attenzione per evitare possibili stravasi di Melfalan Tillomed 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 Melfalan Tillomed con o senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche, si raccomanda la somministrazione tramite un catetere venoso centrale.

In caso di perfusione arteriosa regionale, consultare la letteratura per gli aspetti metodologici.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave mielosoppressione (leucociti <2000/mm³, trombociti <50.000/mm³).
- Melfalan Tillomed non deve essere usato durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre (vedere paragrafo 4.6).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Melfalan è un farmaco citotossico che appartiene alla classe generale degli agenti alchilanti. Dovrebbe essere prescritto solo da medici esperti nella gestione di patologie maligne e di questo tipo di farmaci. Come per tutte le chemioterapie a dosi elevate, occorre prestare attenzione a prevenire la sindrome da lisi tumorale.

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.

Melfalan soluzione iniettabile può causare danni locali ai tessuti, qualora si verifichi uno stravasamento e di conseguenza non deve essere somministrato tramite iniezione diretta in una vena periferica. Si raccomanda di somministrare Melfalan soluzione iniettabile per infusione lenta in una infusione endovenosa veloce attraverso un sito disinfettato o attraverso un catetere venoso centrale.

Tenuto conto dei pericoli e del livello di terapia di supporto necessario, la somministrazione di alte dosi di Melfalan soluzione iniettabile dovrebbe essere limitata ai centri specialistici, dotati di idonee attrezzature e deve essere eseguita solo da medici esperti.

Occorre valutare la somministrazione profilattica di agenti antiinfettivi e la somministrazione di prodotti emoderivati, in pazienti ai quali si iniettano alte dosi di Melfalan.

Prima di usare alte dosi di Melfalan tramite iniezione, si deve valutare che lo stato di salute generale e la funzionalità degli organi siano adeguati. Melfalan non deve essere iniettato senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche a dosi superiori a 140 mg/m²

Disturbi ematologici

Poiché Melfalan è un potente agente mielosoppressivo, è essenziale che si ponga particolare attenzione 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. Melfalan Tillomed deve essere usato con cautela in pazienti sottoposti di recente a radioterapia o chemioterapia in quanto esposti ad un maggiore rischio di tossicità midollare.

Danno renale

La clearance di Melfalan può essere ridotta in pazienti con danno renale che possono anche avere soppressione del midollo uremico. Pertanto può rendersi necessaria la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2). Vedere paragrafo 4.8 per l'aumento dei livelli di urea nel sangue.

Nei pazienti con danno renale, i valori del glutammato ematico possono temporaneamente aumentare durante la terapia con melfalan e possono causare anche mielosoppressione midollare. Pertanto in questi pazienti i livelli del glucosio ematico devono essere attentamente monitorati.

Popolazione pediatrica

L'esperienza nei bambini non è adeguata. Non possono essere fornite raccomandazioni sulla posologia (vedere paragrafo 4.2).

Leucemia mieloide acuta (AML) e sindromi mielodisplastiche (MSD)

Melfalan può causare leucemia, specialmente nei pazienti anziani dopo terapia in associazione di lunga durata o radioterapia.

Se viene preso in considerazione l'uso di melfalan in associazione con talidomide e prednisone, prima di iniziare il trattamento è necessario considerare il rischio leucemogenico (AML e MDS) e i potenziali benefici terapeutici (vedere paragrafo 5.3).

Pertanto, prima e durante il trattamento, il medico deve esaminare il paziente nel contesto degli abituali controlli per assicurare una diagnosi precoce e, se necessario, avviare il relativo trattamento.

Nelle pazienti con neoplasie ovariche che hanno ricevuto agenti alchilanti, compreso melfalan, l'incidenza di leucemia acuta è aumentata in modo significativo rispetto al gruppo di trattamento che non aveva ricevuto queste sostanze.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il concentrato pronto all'uso per la preparazione della soluzione iniettabile o per infusione contiene 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.

L'alcool contenuto in questo prodotto può alterare gli effetti di altri medicinali.

L'alcool contenuto in questo prodotto può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Questo medicinale contiene l'eccipiente glicole propilenico, che può causare sintomi simili a quelli causati dall'alcol. In caso di ipersensibilità a questa sostanza la somministrazione è controindicata.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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.

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 melfalan. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento, si deve ricorrere alla possibilità di una consulenza genetica.

Melfalan ha un effetto mutageno sullo sviluppo embrionale. Melfalan non deve essere usato durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre. In caso di un'indicazione essenziale per la vita di una paziente in gravidanza, si devono fornire consigli di carattere medico sul rischio di danno al bambino associato al trattamento.

Allattamento

Non allattare al seno durante il trattamento con Melfalan Tillomed.

Fertilità

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

Nei modelli animali melfalan ha un effetto mutageno; sono state osservate aberrazioni cromosomiche in pazienti trattati con il farmaco. Pertanto si consiglia agli uomini trattati di non avere figli durante il trattamento con melfalan e fino a 6 mesi dopo 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 (vedere paragrafo 5.3).

Evidenze da studi sugli animali mostrano che melfalan può avere un effetto negativo sulla spermatogenesi. Pertanto è possibile che il melfalan possa causare sterilità temporanea o permanente nei pazienti maschi.

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

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, dovrà essere tenuta in considerazione la possibilità che la quantità di alcool contenuta nel medicinale possa compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per questo medicinale non è disponibile 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 classi di frequenza. 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).

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Frequenza	Eventi avversi
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Leucemia acuta (vedere paragrafo 5.3) può verificarsi dopo un periodo di latenza generalmente lungo, specialmente nei pazienti con età elevata dopo terapia di associazione e radioterapia di durata prolungata.
	Non nota	Leucemia mieloide acuta (AML) e sindrome mieloplastica (MDS).
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Depressione midollare, che si manifesta come leucopenia, trombocitopenia e anemia.
	Raro	Anemia emolitica Poiché melfalan è un potente agente di mielosoppressione, è imperativo un attento monitoraggio dei valori ematici per evitare eccessiva mielosoppressione midollare e il rischio di aplasia midollare irreversibile. Poiché i valori del sangue possono continuare a scendere dopo la conclusione della terapia, il trattamento deve essere interrotto al primo segno di riduzione grave e anomala dei valori dei leucociti o delle piastrine.
Disturbi del sistema immunitario*	Raro	Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo) Reazioni allergiche quali orticaria, edema, eruzioni cutanee, e shock anafilattico si verificano all'inizio e successivamente durante il trattamento, soprattutto nel caso di trattamento endovenoso con melfalan. In rari casi è stato segnalato arresto cardiaco in relazione alle reazioni allergiche.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Polmonite interstiziale e fibrosi polmonare (inclusi casi fatali).
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Sintomi gastrointestinali quali nausea, diarrea e vomito, stomatite ad alte dosi.
	Raro	Stomatite a dosi convenzionali.

		L'elevata incidenza di diarrea, vomito e stomatite è dose-limitante con melfalan per via endovenosa ad alte dosi in associazione con trapianto autologo di midollo. Il pre-trattamento con ciclofosfamide può ridurre la gravità delle lesioni gastrointestinali indotte da melfalan (si può consultare la letteratura per i dettagli).
Patologie epatobiliari	Raro	Disturbi epatici che vanno da funzionalità epatica patologica a manifestazioni cliniche quali 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 (a seguito di somministrazione parenterale per perfusione regionale delle estremità)	Molto comuni	Atrofia muscolare, fibrosi muscolare e mialgia, aumento della creatininfosfochinasi ematica
	Comuni	Sindrome compartimentale
	Non nota	Necrosi muscolare, rabdomiolisi
Patologie renali ed urinarie	Comune	Temporanei aumenti significativi dell'uricemia in corso di trattamento con melfalan durante i primi cicli in pazienti con danno renale e mieloma multiplo.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Azoospermia e amenorrea (vedere paragrafo 4.4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Sensazione soggettiva e transitoria di calore e/o formicolio dopo la somministrazione di dosi elevate di melfalan attraverso un catetere venoso centrale.

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: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti immediati di sovradosaggio acuto per via endovenosa sono nausea e vomito. Può anche seguire danno della mucosa gastro-intestinale, 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.

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

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 mieloablato.

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 all'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/m² 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/m² 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±18,3 litri e 18,2±11,7 litri, rispettivamente.

Melfalan mostra 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

I dati in vivo e in vitro suggeriscono che l'emivita del farmaco nell'uomo è determinata principalmente dalla degradazione spontanea anziché dal metabolismo enzimatico.

Eliminazione

In 13 pazienti ai quali era stato somministrato melfalan 0,6 mg/kg di peso corporeo, l'emivita media di eliminazione terminale plasmatica è stata di 90 ± 57 min con l'11% del farmaco recuperato 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 ± 6 minuti è stata osservata quando melfalan è stato aggiunto *in vitro* (37°C) al siero dei 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/m² di superficie corporea (approssimativamente 0,1-0,6 mg/kg di peso corporeo), le emivite 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 melfalan (140 mg/m² 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/m² 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°C) in arto inferiore di 1,75 mg/kg di peso corporeo in 11 pazienti con melanoma maligno avanzato, le emivite medie 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.

Pazienti anziani

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

Danno renale

La clearance di melfalan può essere diminuita nell'insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità della riproduzione

Il trattamento con melfalan è stato associato a una riduzione delle funzioni ovariche in pazienti in premenopausa. In un numero significativo di pazienti si è verificata amenorrea. In base ad alcuni studi sugli animali, si può concludere che melfalan ha effetti sulla spermatogenesi. Pertanto è possibile che il melfalan causi sterilità temporanea o permanente nei pazienti maschi.

Non ci sono studi sulla teratogenicità. Tuttavia, a causa dell'effetto mutageno e della similarità strutturale con altre sostanze alchilanti con potenziale teratogeno, il rischio di malformazione nei bambini non può essere escluso se un genitore è stato trattato con melfalan.

Mutagenesi e carcinogenesi

Melfalan è mutageno negli esperimenti su animali. Sono state osservate aberrazioni cromosomiche in pazienti trattati con melfalan.

Melfalan ha dimostrato potenziale carcinogeno negli esperimenti su animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Povidone (valore K: 10,2-13,8)

Acido cloridrico, diluito (per l'aggiustamento del pH)

Solvente

Sodio citrato diidrato

Glicole propilenico

Etanolo 96%
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Melfalan Tillomed non è compatibile con soluzioni per infusione contenenti destrosio e si raccomanda che venga utilizzato SOLO sodio cloruro in infusione endovenosa 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Periodo di validità

Polvere e solvente prima dell'apertura: 2 anni.

Soluzione ricostituita: una volta ricostituito, il prodotto deve essere usato immediatamente. Le soluzioni non utilizzate devono essere eliminate. Melfalan Tillomed ha una stabilità limitata ed il tasso di degradazione aumenta rapidamente con l'aumento della temperatura.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione e diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino di polvere e 1 flaconcino di solvente.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Devono essere osservate le procedure per l'adeguata manipolazione e smaltimento dei medicinali citotossici:

- Il personale deve essere istruito nella ricostituzione del farmaco.
- Le donne in gravidanza devono essere escluse dalla manipolazione di questo medicinale.
- Durante la ricostituzione del farmaco, il personale deve indossare abbigliamento protettivo adeguato con mascherine per il volto, occhiali di protezione e guanti.
- Qualsiasi articolo utilizzato per la somministrazione o la pulizia, inclusi i guanti, deve essere smaltito in contenitori dei rifiuti per materiale contaminato a combustione a temperature elevate. I liquidi possono essere scartati con abbondante acqua.

In caso di contatto accidentale di Melfalan Tillomed con gli occhi, 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.

Preparazione di Melfalan Tillomed polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione:

Melfalan Tillomed deve essere preparato a temperatura ambiente (circa 25°C), ricostituendo la polvere con il solvente-diluyente fornito.

È importante che sia la polvere che il solvente siano a temperatura ambiente prima di iniziare la ricostituzione. 10 ml di solvente devono essere aggiunti rapidamente, in una unica quantità, nel flaconcino contenente la polvere e immediatamente agitato vigorosamente (per almeno 1 minuto), 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. Ogni flaconcino deve essere ricostituito singolarmente in questo modo. La soluzione che ne risulta contiene l'equivalente di 5 mg/ml di melfalan anidro.

La soluzione di Melfalan Tillomed ha una stabilità limitata e deve essere preparata immediatamente prima dell'uso. Le soluzioni non utilizzate entro 30 minuti devono essere eliminate secondo le linee guida standard per la manipolazione e lo smaltimento dei medicinali citotossici.

Se appare un'eventuale torbidità o cristallizzazione nelle soluzioni diluite per l'infusione, la soluzione deve essere eliminata.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 045006018 - 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione" 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO