

UPUTSTVO ZA LEK

Melphalan INNventa, 50 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju melfalan

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Melphalan INNventa i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Melphalan INNventa
3. Kako se primenjuje lek Melphalan INNventa
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Melphalan INNventa
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Melphalan INNventa i čemu je namenjen

Lek Melphalan INNventa sadrži supstancu koja se zove melfalan. Pripada grupi lekova koji se nazivaju citostatici (lekova koji se koriste u hemioterapiji). Melfalan se koristi u terapiji malignih bolesti. Deluje tako što smanjuje broj abnormalnih ćelija koje se stvaraju u organizmu.

Lek Melphalan INNventa se koristi za lečenje:

- multiplog mijeloma – vrste maligne bolesti koja se razvija iz ćelija u koštanoj srži koje se zovu plazmociti. Plazmociti pomažu u borbi protiv infekcije i oboljenja tako što proizvode antitela,
- uznapredovalog karcinoma jajnika,
- neuroblastoma kod dece – maligne bolesti nezrelih nervnih ćelija,
- malignog melanoma – maligne bolesti koja nastaje iz melanocita posebne vrste ćelija kože ili očiju,
- sarkoma mekog tkiva – maligne bolesti koja nastaje iz vezivnog tkiva poput mišića, masti, fibroznog tkiva, krvnih sudova ili drugog potpornog tkiva u telu.

Obratite se svom lekaru ukoliko su Vam potrebna dodatna pojašnjenja u vezi navedenih bolesti.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Melphalan INNventa

Lek Melphalan INNventa ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na melfalan ili bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

Ukoliko se nešto od navedenog odnosi na Vas, nemojte primenjivati ovaj lek. Ukoliko niste sigurni, obratite se sa svom lekaru ili faraceutu pre primene ovog leka.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Melphalan INNventa:

- ukoliko ste primali radioterapiju ili hemioterapiju u skorije vreme ili je sada primete,
- ukoliko imate problem sa bubrezima.

Ukoliko niste sigurni da li se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se lekaru ili medicinskoj sestri pre nego što primite lek Melphalan INNventa.

Ukoliko treba da se vakcinišete, posavetujte se sa svojim lekarom ili medicinskom sestrom pre vakcinacije. Supolio, vakcine protiv, morbila, zauški i rubeole mogu prouzrokovati infekciju ukoliko se prime tokom terapije lekom Melphalan INNventa.

Drugi lekovi i Melphalan INNventa

Obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko uzimate ili ste do nedavno uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući i lekove koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta. Ovo se odnosi i na biljne lekove.

Obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko uzimate neki od sledećih lekova:

- druge citotoksične lekove (hemioterapija),
- nalidiksinsku kiselinu (antibiotik koji se koristi za lečenje infekcija urinarnog trakta),
- ciklosporin (koristi se u prevenciji odbacivanja organa ili tkiva nakon transplantacije ili za lečenje određenih oboljenja kože kao što su psorijaza i ekcem ili za lečenje reumatoidnog artritisa).

Primena leka Melphalan INNventa sa hranom, pićima i alkoholom

/

Trudnoća, dojenje i plodnost

Nemojte primenjivati lek Melphalan INNventa ukoliko planirate trudnoću. Ovo se odnosi i na muškarce i na žene. Lek Melphalan INNventa može biti štetan za muške polne ćelije tj. spermatozoide i ženske polne ćelije tj. jajne ćelije. Preporučuje se primena pouzdane kontracepcije kako bi se izbegla trudnoća ukoliko bilo ko od partnera primenjuje lek Melphalan INNventa. Obratite se svom lekaru za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Ukoliko ste trudni, važno je da se posavetujete sa svojim lekarom pre upotrebe lek Melphalan INNventa. Nemojte da dojite dok primate lek Melphalan INNventa. Obratite se svom lekaru za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

/

3. Kako se primenjuje lek Melphalan INNventa

Lek Melphalan INNventa može da se primenjuje samo pod kontrolom lekara koji ima iskustvo u lečenju malignih bolesti ili oboljenja krvi.

Injekcije leka Melphalan INNventa se mogu dati:

- kao infuzija u venu,
- kao perfuzija u određeni deo tela kroz arteriju.

Vaš lekar će odlučiti koliko leka Melphalan INNventa ćete primiti. Količina leka zavisi od:

- telesne mase ili izračunate vrednosti površine tela
- drugih lekova koje koristite,
- oboljenja,
- godina starosti,
- da li imate problema sa bubrezima ili ne.

Kada primite lek Melphalan INNventa, Vaš lekar će raditi redovne analize krvi kako bi proverio broj krvnih elemenata. U slučaju da rezultati ovih analiza odstupaju od normalnih vrednosti Vaš lekar može promeniti dozu leka ili ga privremeno ili trajno ukinuti.

Ako ste primili više leka Melphalan INNventa nego što treba

Lekar će Vam dati lek pa nije verovatno da ćete primiti više leka nego što je predviđeno. Ukolikoko smatrate da Vam je dato više leka, obavestite svog lekara ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili da primite lek Melphalan INNventa

Lekar će Vam dati lek pa nije verovatno da ćete zaboraviti da primite lek. Ukoliko smatrate da ste preskočili dozu, obavestite svog lekara ili medicinsku sestru.

Ako naglo prestanete da primate lek Melphalan INNventa

Lekar će Vam dati lek pa nije verovatno da ćete naglo prestati da primate lek. Ukoliko se to desi, obavestite svog lekara ili medicinsku sestru.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se lekaru ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Ukoliko dođe do pojave nekog od sledećih neželjenih dejstava, odmah se obratite svom lekaru:

- alergijske reakcije koje mogu imati sledeće simptome:
 - osip, plikove ili koprivnjaču po koži,
 - oticanje lica, kapaka ili usana,
 - iznenadno otežano disanje ili stezanje u grudima,
 - gubitak svesti, kolaps (usled srčanog zastoja),
- znaci povišene telesne temperature ili infekcije (bol u grlu, usnoj duplji ili problemi sa urinarnim traktom),
- bilo kakvo neočekivano krvarenje ili pojava modrica, zamor, vrtoglavice ili kratak dah, jer to može da ukazuje na smanjen broj određenih krvnih ćelija,
- ukoliko se iznenada osećate loše (čak i ukoliko imate normalnu telesnu temperaturu),
- ukoliko dok primite melfalan direktno u ruku ili nogu osećate bolove, ukočenost ili slabost u mišićima i urin Vam je braon ili crvene boje, tamnije boje nego inače.

Razgovarajte sa Vašim lekarom ukoliko se javi bilo koje od sledećih neželjenih dejstava koja mogu biti povezana sa primenom ovog leka.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- smanjenje broja krvnih ćelija i trombocita,
- osećaj mučnine, povraćanje i dijareja (proliv),
- ulceracije u ustima (afte, oštećenje sluzokože) – pri visokim dozama melfalana,
- opadanje kose – pri visokim dozama melfalana,
- peckanje ili osećaj topline na mestu ubrizgavanja injekcije,
- problemi sa mišićima kao što su slabost i bol – kada primite melfalan direktno u ruku ili nogu.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- opadanje kose - kod uobičajenih doza melfalana,
- povećane koncentracije hemijskog jedinjenja zvanog urea u krvi – kod ljudi sa bubrežnim problemima koji se leče od mijeloma,
- problem sa mišićima koji mogu prouzrokovati bol, ukočenost, peckanje ili utrnulost – tzv. kompartment sindrom do kojeg može doći kada se lek melfalan primenjuje direktno u ruku ili nogu.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- anemija – smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca, s obzirom na to da njihov životni vek zbog dejstva leka može biti kraći – usled ovog stanje se javlja umor, gubitak daha i vrtoglavica, a može se javiti i glavobolja ili žute obojenosti kože ili očiju,
- problem sa plućima koji izazvava kašalj izviždanje, kao i otežano disanje,
- problem sa jetrom koji može da se otkrije testovima krvi, žutica (žutu obojenost beonjača i kože),
- ulceracije u ustima – pri uobičajenim dozama melfalana,
- osip ili svrab po koži.

Tokom upotrebe leka Melphalan INNventa su zabeležena i sledeća neželjena dejstva:

- leukemija –maligna bolest krvi,
- kod žena: prestanak menstrualnog ciklusa.

Ako bilo koje od neželjenih dejstava postane ozbiljno ili ako primetite bilo koja neželjena dejstva koja nisu ovde navedena, obavestite svog lekara ili medicinsku sestru.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Melphalan INNventa

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Ne zamrzavati.

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Melfalan INNventa posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:“. Datum isteka roka upotrebe odnosi se na poslednji dan navedenog meseca.

Rok upotrebe: 2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: odmah upotrebiti.

Rok upotrebe nakon razblaživanja: odmah upotrebiti

Razblaživanje rastvora se mora izvesti najduže za 15 minuta. Vreme od rekonstitucije do završetka primene ne sme biti duže od 60 minuta.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Melphalan INNventa

Aktivna supstanca:

1 bočica sadrži 50 mg melfalana u obliku melfalan-hidrohlorida.

Pomoćne supstance: povidon; hlorovodonična kiselina.

Pomoćna supstanca u rastvaraču: natrijum-citrat; propilenglikol; etanol, bezvodni; voda za injekcije.

Kako izgleda lek Melphalan INNventa i sadržaj pakovanja

Izgled praška: skoro beo do žućkast prašak, bez mehaničkih onečišćenja

Unutrašnje pakovanje: Bezbojna, staklena bočica od 15 mL hidrolitičke otpornosti (staklo tip I), zatvorena brombutil gumenim čepom sa aluminijumskim prstenom i plastičnim zatvaračem.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze bočica sa praškom i bočica sa rastvaračem i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač**Proizvođač:**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12 km 452, Parana Entre Rios, Colonia Avellaneda, Argentina

Nosilac dozvole:

INNVENTA PHARM DOO VRŠAC

Trg Pobede 3, Vršac

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Februar 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-01214-16-001 od 27.02.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

KLINIČKI PODACI

Terapijske indikacije

Injekcije melfalana su u standardnoj intravenskoj dozi indicirane za terapiju multiplog mijeloma i kancera jajnika.

Injekcije melfalana u visokoj intravenskoj dozi, uz transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze ili bez nje, indicirane su za terapiju multiplog mijeloma i neuroblastoma kod dece.

Injekcije melfalana date putem regionalne arterijske perfuzije su indicirane za terapiju lokalizovanih malignih melanoma ekstremiteta i lokalizovanih sarkoma mekog tkiva ekstremiteta.

Melfalan se u navedenim indikacijama može primenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima.

Doziranje i način primene

Parenteralna primena

Injekcija melfalana namenjena je isključivo za intravensku upotrebu i regionalnu arterijsku perfuziju. Injekcije melfalana ne treba davati u dozama većim od 140 mg/m² ukoliko se ne vrši očuvanje matičnih ćelija hematopoeze.

Kod intravenske primene se preporučuje sporo ubrizgavanje rastvora injekcije melfalana u brzu infuziju kroz sterilni ulaz za injekciju.

Ukoliko direktno ubrizgavanje u brzu infuziju nije pogodno, može se dati injekcija melfalana tako što će se razblažiti u kesu sa infuzijom.

Melfalan nije kompatibilan sa rastvorima infuzije koji sadrže glukozu i preporučuje se upotreba isključivo intravenske infuzije sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida.

Kada se dodatno razblaži u rastvoru infuzije, melfalanu opada stabilnost, a sa povećanjem temperature brzo se povećava brzina razgradnje. Kada se melfalan daje putem infuzije pri sobnoj temperaturi od približno 25°C, ukupno vreme od pripreme injekcije do završetka infuzije ne treba da bude duže od 1,5 sati.

Ukoliko se u pripremljenim ili razblaženim rastvorima pojavi vidljivo замуćenje ili kristalizacija, takav lek se mora baciti.

Treba postupati pažljivo da bi se izbeglo eventualna ekstravazacija melfalana, a u slučaju lošeg pristupa perifernim venama, treba uzeti u obzir primenu centralne venske linije.

Ukoliko se daje velika doza injekcije melfalana sa ili bez autologne transplantacije koštane srži, preporučuje se davanje putem centralne venske linije.

Kod regionalne arterijske perfuzije treba proučiti literaturu za uputstvo o detaljnoj metodologiji.

Multipli mijelom: Injekcija melfalana se daje u intervalima, kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima. U mnogim terapijama je uključeno i davanje prednizona.

Kada se koristi kao monoterapija, standardna intravenska doza melfalana je 0,4 mg/kg telesne mase (16 mg/m² površine tela) uz ponavljanje u odgovarajućim intervalima (npr. jednom u 4 nedelje), pod uslovom da je za vreme tog perioda došlo do obnove broja ćelija periferne krvi.

Kod terapija visokim dozama se obično koriste pojedinačne intravenske doze između 100 i 200 mg/m² površine tela (približno 2,5 do 5,0 mg/kg telesne mase), međutim, neophodno je očuvanje matičnih ćelija hematopoeze kod doza iznad 140 mg/m² površine tela. Takođe se preporučuje hidriranje i namerno izazivanje diureze.

Adenokarcinom jajnika: Kada se koristi intravenski kao monoterapija, često se daje doza od 1 mg/kg telesne mase (približno 40 mg/m² površine tela) na svake 4 nedelje.

Kada se daje u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima, koriste se intravenske doze od 0,3 do 0,4 mg/kg telesne mase (12 do 16 mg/m² površine tela) na 4 do 6 nedelja.

Uznappedovali neuroblastom: Doze od 100 do 240 mg/m² površine tela (ponekad podeljene na tri jednaka dela i date tokom tri uzastopna dana) uz očuvanje matičnih ćelija hematopoeze koriste se ili kao monoterapija ili u kombinaciji sa radioterapijom i/ili drugim citotoksičnim lekovima.

Maligni melanom: Hipertermijska regionalna perfuzija melfalanom se koristi kao pomoćno sredstvo pri hirurškoj intervenciji kod ranog malignog melanoma i kao palijativni način lečenja uznappedovalog, ali lokalizovanog oboljenja. Potrebno je pregledati naučnu literaturu radi detalja o tehnici perfuzije i doziranju. Uobičajen raspon doze za perfuziju gornjih ekstremiteta je 0,6 - 1,0 mg/kg telesne mase, a za perfuziju donjih ekstremiteta 0,8 - 1,5 mg/kg telesne mase.

Sarkom mekog tkiva: Hipertermijska regionalna perfuzija melfalanom se koristi u terapiji svih stadijuma lokalizovanog sarkoma mekog tkiva, obično u kombinaciji sa hirurškom intervencijom. Uobičajeni raspon doze kod perfuzije gornjih ekstremiteta je 0,6 - 1,0 mg/kg telesne mase, a kod donjih ekstremiteta 1 - 1,4 mg/kg telesne mase.

Pedijatrijska populacija

Kod dece se vrlo retko indikuje melfalan u uobičajenoj dozi i nije moguće navesti uputstva za doziranje.

Kod dece se za terapiju neuroblastoma koriste injekcije visokih doza melfalana u kombinaciji sa očuvanjem matičnih ćelija hematopoeze i tu se mogu pratiti iste smernice za doziranje na osnovu površine tela koje se primenjuju kod odraslih.

Pacijenti starije životne dobi

Iako se melfalan često primenjuje kod pacijenata starije životne dobi u uobičajenim dozama, nema konkretnijih informacija o davanju leka ovoj podgrupi pacijenata.

Iskustva u davanju visokih doza melfalana pacijentima starije životne dobi su ograničena. Zato je pre primene visokih doza injekcije melfalana kod starijih pacijenata potrebno pažljivo razmisliti kako bi se osiguralo dobro funkcionisanje leka i organa.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens melfalana, iako varijabilan, može biti slabiji kod oštećenja bubrega.

Trenutno dostupni farmakokinetički podaci ne govore u prilog apsolutnom preporučivanju smanjenja doze pri davanju tableta melfalana pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega, ali može biti preporučljivo u početku koristiti manju dozu dok se ne uspostavi tolerancija.

Kada se injekcija melfalana koristi intravenski u uobičajenoj dozi (16-40 mg/m² površine tela) preporučuje se da se početna doza smanji za 50%, a naredne doze se određuju u zavisnosti od stepena hematološke supresije.

Kod visokih intravenskih doza melfalana (100 do 240 mg/m² površine tela), potreba za smanjivanjem doze zavisi od stepena oštećenja funkcije bubrega, od toga da li su matične ćelije hematopoeze vraćene i od terapijskih potreba. Injekcije melfalana ne treba davati u dozama većim od 140 mg/m² bez očuvanja matičnih ćelija hematopoeze.

Kao smernica kod lečenja visokim dozama melfalana bez očuvanja matičnih ćelija hematopoeze kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (gde je klirens kreatinina 30 do 50 mL/min) uobičajeno je smanjenje doze za 50%. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ne treba primenjivati visoke doze melfalana (veće od 140 mg/m²) bez očuvanja matičnih ćelija hematopoeze.

Visoke doze melfalana uz očuvanje matičnih ćelija hematopoeze se uspešno koriste čak i kod pacijenata na dijalizi sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom. Za detaljnije informacije je potrebno proveriti relevantnu literaturu.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku: "Lista pomoćnih supstanci".

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Melfalan je citotoksični lek koji spada u opštu kategoriju alkilirajućih agenasa. Treba da ga propisuju isključivo lekari koji imaju iskustvo u lečenju malignih oboljenja alkilirajućim agensima. Kao i kod svake hemioterapije visokim dozama, potrebno je preduzeti mere predostrožnosti da bi se izbegao sindrom tumorske lize.

Imunizacija vakcinom sa živim virusom može potencijalno dovesti do infekcije kod pacijentata sa narušenim imunitetom. Zato se ne preporučuje imunizacija vakcinama sa živim virusom.

Pošto melfalan ima mijelosupresivno dejstvo, od ključne važnosti su česte analize krvi tokom terapije, a u zavisnosti od dobijenih rezultata primenu leka bi trebalo odložiti ili prilagoditi ukoliko je to neophodno.

Melfalan, rastvor za injekciju/infuziju može da izazove lokalno oštećenje tkiva ukoliko dođe do ekstravazacije melfalana, pa ga zbog toga ne treba davati direktnim ubrizgavanjem u perifernu venu. Preporučuje se davanje injekcije melfalana sporim ubrizgavanjem u brzu intravensku infuziju preko sterilnog ulaza za injekciju ili kroz centralnu vensku liniju.

S obzirom na rizike i neophodnost potporne nege, davanje injekcija koje sadrže visoke doze melfalana treba da bude ograničeno na specijalizovane ustanove koje imaju odgovarajuću opremu i treba da ga sprovede samo medicinski radnici sa iskustvom.

Kod pacijenata koji dobijaju injekcije visokih doza melfalana treba uzeti u obzir profilaktičko davanje antiinfektivnih agenasa i po potrebi davanje derivata krvi.

Pre korišćenja injekcija visokih doza melfalana treba biti pažljiv kako bi se osiguralo adekvatno delovanje leka i funkcionisanje organa. Injekcije melfalana ne treba davati u dozama višim od 140 mg/m² bez očuvanja matičnih ćelija hematopoeze.

Kao i svim slučajevima citotoksične hemioterapije, potrebno je preduzeti adekvatne mere predostrožnosti u smislu kontracepcije kada bilo koji od partnera prima melfalan.

Monitoring

Pošto je melfalan snažan mijelosupresivni lek, od ključnog je značaja posvetiti posebnu pažnju praćenju krvne slike kako bi se izbegla eventualna ekscesivna mijelosupresija i rizik od ireverzibilne aplazije koštane srži. Krvna slika može nastaviti da se pogoršava nakon prestanka lečenja, tako da kod prvih znakova značajnog pada broja leukocita ili trombocita treba privremeno prekinuti sa lečenjem. Melfalan treba oprezno koristiti kod pacijenata koji su doskora lečeni radioterapijom ili hemioterapijom u pogledu povećane toksičnosti koštane srži.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens može biti smanjen kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, koji mogu imati i uremijsku supresiju koštane srži. Zato može biti neophodno smanjivanje doze (videti odeljak: Doziranje i način primene). Videti odeljak: Neželjena dejstva, koja se odnose na povećanje nivoa uree u krvi.

Mutagenost

Melfalan na životinje deluje mutageno, a primećene su promene na hromozomima kod pacijenata koji su lečeni ovim lekom.

Karcinogenost

Prijavljeno je leukemogeno dejstvo melfalana, što je slučaj i sa drugim alkilirajućim agensima. Prijavljeni su slučajevi akutne leukemije nakon lečenja melfalanom oboljenja kao što su amiloidoza, maligni melanom, multipli mijelom, makroglobulinemija, bolest hladnih aglutinina i kancer jajnika.

Poređenjem pacijentkinja sa kancerom jajnika koje su primale alkilirajuće agense sa onima koje ih nisu primale otkriveno je da je upotreba alkilirajućih agenasa, uključujući melfalan, znatno povećala učestalost akutne leukemije.

Kada se razmatra upotreba melfalana, mora se odmeriti rizik za nastanak leukemije u odnosu na potencijalnu korist od terapije.

Uticaj na plodnost

Melfalan izaziva slabljenje funkcije jajnika kod žena u premenopauzi, što dovodi do amenoreje kod značajnog broja pacijentkinja.

Izvesne studije na životinjama pružaju dokaze o tome da melfalan može imati neželjeno dejstvo na spermatogenezu. Zato je moguće da melfalan može dovesti do privremenog ili trajnog steriliteta kod muških pacijenata.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod pacijenata sa oslabljenim imunitetom se ne preporučuje vakcinacija vakcinama sa živim virusima (videti odeljak: Upozorenja i mere opreza).

Nalidiksinska kiselina u kombinaciji sa visokim intravensim dozama melfalana je dovela do smrtnog ishoda kod dece usled hemoragijskog enterkolitisa.

Kod pacijenata kojima je rađena transplantacija koštane srži i koji su dobijali visoke doze intravenskog melfalana, a zatim ciklosporin kako bi se sprečila reakcija odbacivanja grafta (GvHD), primećen je poremećaj funkcije bubrega.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nije proučavan teratogeni potencijal melfalana. S obzirom na mutagena svojstva i strukturnu sličnost sa poznatim teratogenim jedinjenjima, moguće je da melfalan može dovesti do kongenitalnih anomalija dece pacijenata koji su lečeni ovim lekom.

Trudnoća

Upotrebu melfalana u toku trudnoće treba izbegavati kad god je to moguće, naročito za vreme prvog trimestra trudnoće. Kod svakog pacijenta individualno treba odmeriti potencijalni rizik po fetus u odnosu na očekivanu korist za majku.

Dojenje

Dojenje treba prekinuti tokom terapije lekom Melphalan INNventa.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

Neželjena dejstva

Ne postoji nova klinička dokumentacija o ovom leku, koja bi mogla služiti kao pomoć pri utvrđivanju učestalosti neželjenih dejstava. Učestalost neželjenih dejstava može da varira u zavisnosti od indikacije i primljene doze, kao i ako se daje u kombinaciji sa drugim lekovima.

Za klasifikaciju učestalosti neželjenih dejstava se koristi sledeći obrazac: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10\ 000$), ili nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma često:	depresija koštane srži što dovodi do leukopenije, trombocitopenije i anemije
Retko:	hemolitička anemija

Poremećaji imunskog sistema

Retko:	alergijske reakcije (videti: Poremećaji kože i potkožnog tkiva)
--------	---

Prijavljene su alergijske reakcije na melfalan kao što su urtikarija, edem, osip i anafilaktički šok u ređim slučajevima nakon prve ili narednih doza, naročito nakon intravenske primene. Srčani zastoj je takođe retko prijavljiv u vezi sa takvim događajima.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Retko:	intersticijalni pneumonitis i plućna fibroza (uključujući prijavljene fatalne ishode)
--------	---

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često:	mučnina, povraćanje i dijareja; stomatitis kod primene visokih doza
Retko:	stomatitis kod primene uobičajnih doza

Pojava dijareje, povraćanja i stomatitisa postaje toksičan faktor koji ograničava dozu kod pacijenata kojima su date velike intravenske doze melfalana u kombinaciji sa autogenom transplantacijom koštane srži. Ranije lečenje ciklofosamidom smanjuje težinu gastrointestinalnih oštećenja izazvanog visokim dozama melfalana, a za detaljne informacije treba pregledati stručnu literaturu.

Hepatobilijarni poremećaji

Retko:	poremećaji funkcije jetre koji se kreću od abnormalnih vrednosti u testovima ispitivanjima funkcije jetre do kliničkih manifestacija kao što su hepatitis i žutica; veno-okluzivna bolest jetre nakon lečenja visokim dozom
--------	---

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Veoma često:	alopecija pri primeni visokih doza
Često:	alopecija pri primeni uobičajnih doza
Retko:	makulopapularni osipi i pruritus (videti Poremećaje imunskog sistema)

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Injekcija, nakon izolovane perfuzije ekstremiteta:	
Veoma često:	atrofija mišića, fibroza mišića, mialgija, povećanje kreatin-fosfokinaze
Često:	kompartment sindrom
Nepoznate učestalosti:	nekroza mišića, rabdomioliza

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Često:	primećeno je privremeno znatno povećanje koncentracije uree u krvi tokom ranih faza terapije melfalanom kod pacijenata sa oštećenjem bubrega koji boluju od mijeloma
--------	--

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma često:	subjektivni i prolazni osećaj topline i/ili peckanje
--------------	--

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Gastrointestinalna neželjena dejstva, uključujući mučninu, povraćanje i dijareju su najčešći znaci akutnog oralnog predoziranja. Efekti koji se javljaju odmah po akutnom intravenskom predoziranju su mučnina i povraćanje. Takođe može uslediti oštećenje gastrointestinalne sluzokože, a nakon predoziranja je prijavljena dijareja, u pojedinim slučajevima krvarenja. Glavno toksično dejstvo se ogleda u supresiji funkcije koštane srži, što dovodi do leukopenije, trombocitopenije i anemije.

Potrebno je uvesti opšte potporne mere uz odgovarajuću transfuziju krvi i trombocita ukoliko je neophodno uzeti u obzir i hospitalizaciju, upotrebu antibiotika, primenu hematoloških faktora rasta.

Ne postoji specifičan antidot. Treba pažljivo pratiti krvnu sliku najmanje četiri nedelje nakon predoziranja sve dok se ne pojave dokazi o oporavku.

FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

Povidon;
Hlorovodonična kiselina.

Pomoćna supstanca u rastvaraču:

Natrijum-citrat;
Propilenglikol;
Etanol, bezvodni;
Voda za injekcije.

Inkompatibilnost

0,1 mg/mL melfalana rastvoren u 0,9% rastvoru natrijum-hlorida nije kompatibilan za primenu sa amfotericinom B, hlorpromazin-hidrohlidom, daunorubicin-hidrohlidom, idarubicin-hidrohlidom, lorazepamom, natrijum prednizolon-sukcinatom i prochlorperazin-edisilatom.

Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: odmah upotrebiti.

Rok upotrebe nakon razblaženja: odmah upotrebiti.

Razblaživanje rastvora se mora izvesti najduže za 15 minuta. Vreme od rekonstitucije do završetka primene ne sme biti duže od 60 minuta.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Ne zamrzavati.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: bezbojna, staklena bočica od 15 mL hidrolitičke otpornosti (staklo tip I), zatvorena brombutil gumenim čepom sa aluminijumskim prstenom i plastičnim zatvaračem.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze bočica sa praškom i bočica sa rastvaračem i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Priprema rastvora injekcije melfalana:

Injekcija melfalana treba da se priprema na sobnoj temperaturi (približno 25 °C) dodavanjem priloženog rastvarača.

Važno je da i rastvarač i prašak budu na sobnoj temperaturi pre početka rekonstituisanja. Zagrevanje rastvarača u ruci može pospešiti rekonstituisanje. Treba dodati 10 mL rastvarača brzo i odjednom u bočicu sa praškom, a odmah zatim energično promućkati (približno 60 sekundi), sve dok se ne dobije providan rastvor bez vidljivih čestica. Sa svakom bočicom se mora postupiti na ovaj način. Dobijeni rastvor ima koncentraciju 5 mg/mL i pH vrednost od približno 6,5.

Stabilnost rastvora injekcije melfalana je ograničena i treba ga pripremiti neposredno pre upotrebe. Sve količine rastvora koje se ne iskoriste nakon jednog sata treba baciti uz pridržavanje standardnih uputstava za rukovanje i odlaganje citotoksičnih lekova.

Dobijeni rekonstituisani rastvor ne treba čuvati u frižideru, jer će to dovesti do taloženja.