

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

STEMELİX 50 mg enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü  
Steril, sitotoksik

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir toz flakonu 50 mg melfalana eşdeğer melfalan hidroklorür içerir.  
Her bir çözücü flakonu 10 mL çözücü içerir.  
Sulandırıldıktan sonra elde edilen çözeltinin her mL'si 5 mg melfalan içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat dihidrat...227,9 mg  
Propilen glikol.....620 mg  
Etanol.....400 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon çözeltisi için toz ve çözücü  
Toz: Beyaz ile açık sarı arasında değişen renkte liyofilize toz  
Çözücü: Gözle görülebilir partiküller içermeyen berrak, renksiz çözelti  
Sulandırılan çözeltinin pH'ı 6,0 – 7,0 arasındadır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- STEMELİX'in konvansiyonel intravenöz dozu multipl miyelom ve ilerlemiş over kanserinin tedavisi için endikedir.
- STEMELİX'in yüksek intravenöz dozu multipl miyelom ve çocukluk çağındaki nöroblastomanın tedavisi için hematopoetik kök hücre transplantasyonu ile beraber veya ayrı olarak endikedir.
- STEMELİX bölgesel arteriyel perfüzyonla uygulandığında, ekstremitelerdeki lokal malign melanomun ve ekstremitelerdeki lokal yumuşak doku sarkomunun tedavisi için endikedir.

Yukarıdaki endikasyonlarda, STEMELİX tek başına veya diğer sitotoksik ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılabilir.

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

STEMELİX tedavisi antikanser tedavilerin kullanımında deneyimli bir hekimin gözetiminde uygulanmalıdır.

Yüksek doz melfalan uygulanmasının içerdiği tehlikeler ve gereken destekleyici bakım düzeyi göz önüne alınarak (bkz. Bölüm 4.4), bu uygulama uygun imkanlara sahip olan uzman merkezlerle sınırlandırılmalı ve yalnızca deneyimli klinisyenler tarafından yapılmalıdır. Melfalan miyelosupresif olduğundan, tedavi sırasında sık aralıklarla kan sayımı yapılması önemlidir ve gerektiğinde doz ertelenmeli veya ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

İntravenöz uygulama sırasında hastayı melphalan enjeksiyon/infüzyon çözeltisiyle dış temastan koruyunuz (bkz. bölüm 4.4).

### Tromboembolik olaylar

STEMELİX'in lenalidomid ve prednizon veya talidomid ve prednizon ya da deksametazon ile birlikte uygulanması venöz tromboemboli riskinde (esas olarak derin ven trombozu ve pulmoner emboli) artışla ilişkilidir. Özellikle ilave trombotik risk faktörleri olan hastalarda tedavinin en azından ilk 5 ayı boyunca tromboprofilaksi uygulanmalıdır. Profilaktik antitrombotik önlemler alma kararı her bir hastanın altta yatan risk faktörleri dikkatle değerlendirildikten sonra verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Eğer hasta herhangi bir tromboembolik olay yaşarsa, tedavi kesilmeli ve standart antikoagülasyon tedavisi başlatılmalıdır. Hasta antikoagülasyon tedavisiyle stabilize edildikten ve tromboembolik olayın herhangi bir komplikasyonu tedavi edildikten sonra, lenalidomid ve prednizon veya talidomid ve prednizon ya da deksametazon ile kombine melfalan tedavisi fayda/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra başlangıçtaki doz ile yeniden başlatılabilir. Hasta melfalan tedavisi süresince antikoagülasyon tedavisine devam etmelidir.

## Pozoloji

### Yetişkinler

### İntravenöz

#### Genel bilgi

STEMELİX yalnızca intravenöz kullanım ve bölgesel arteriyel perfüzyon içindir. STEMELİX'in 140 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerindeki dozları hematopoetik kök hücre kurtarma yapılmadan verilmemelidir.

İntravenöz uygulama için, melfalanın hızlı akan bir infüzyon çözeltisine, temizlenmiş bir enjeksiyon portu yoluyla yavaşça enjekte edilmesi önerilir. Hızlı akan bir infüzyona doğrudan enjeksiyon uygun değil ise, melfalan bir infüzyon torbasında seyreltilerek uygulanabilir.

Melfalanın olası ekstrevasyonyunu önlemeye özen gösterilmeli ve periferik venöz erişimin zayıf olduğu durumlarda bir santral venöz kateter kullanımı düşünölmelidir.

### *Multipl miyelom*

#### *Konvansiyonel doz*

Melfalan tek başına veya diğör sitotoksik tıbbi ürünlerle birlikte aralıklı olarak uygulanır. Dozlar 8 mg/m<sup>2</sup> ile 30 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı arasında değışir ve 2 - 6 hafta aralıklarla verilir. Prednizon uygulaması birçok rejime dahil edilmiştir. Tedavi protokollerinin spesifik detayları için literatüre başvurulmalıdır.

Tekli ajan olarak kullanıldığında, tipik bir intravenöz melfalan doz şeması, bu dönemde periferik kan hücre sayısının toparlanması şartıyla, uygun aralıklarla (örneğin 4 haftada bir) tekrar verilen 0,4 mg/kg vücut ağırlığıdır (16 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı).

#### *Yüksek doz*

Yüksek doz rejimleri genellikle 100 - 200 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı (yaklaşık 2,5 – 5,0 mg/kg vücut ağırlığı) arasında değışen tekli intravenöz dozları kullanır ancak 140 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanını aşan dozları takiben hematopoetik kök hücre kurtarma (nakil) zorunlu hale gelir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında doz %50 azaltılmalıdır. Yüksek doz melfalan enjeksiyonu ile indüklenen şiddetli miyelosupresyon göz önüne alınarak, tedavi uygun imkanlara sahip olan uzman merkezler ile sınırlandırılmalı ve yalnızca deneyimli klinisyenler tarafından uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

### *İlerlemiş over adenokarsinom*

Tekli ajan olarak intravenöz yolla uygulandığında, sıklıkla 4 haftalık aralıklarla verilen 1 mg/kg vücut ağırlığı dozu (yaklaşık 40 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı) kullanılmaktadır.

Diğör sitotoksik tıbbi ürünlerle kombine uygulandığında, 0,3 ile 0,4 mg/kg vücut ağırlığı (12 - 16 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı) arasında değışen intravenöz dozlar 4-6 haftalık aralıklarla kullanılmaktadır.

### *İlerlemiş nöroblastoma*

Hematopoetik kök hücre kurtarma ile birlikte 100-240 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı (bazen doz peş peşe 3 gün boyunca eşit olarak bölünür) arasında değışen dozlar tek başına veya radyoterapi ve/veya diğör sitotoksik tıbbi ürünlerle kombine kullanılmaktadır.

### *Malign melanom*

STEMELİX ile hipertermik bölgesel perfüzyon, erken malign melanom cerrahisine adjuvan olarak ve ilerlemiş fakat lokalize hastalık için palyatif tedavi olarak kullanılmaktadır. Kullanılan perfüzyon tekniğı ve dozajın ayrıntıları için bilimsel literatüre başvurulmalıdır. Tipik doz aralığı üst ekstremite perfüzyonları için 0,6-1,0 mg/kg vücut ağırlığı ve alt ekstremite perfüzyonları için 0,8-1,5 mg/kg vücut ağırlığıdır.

### *Yumuşak doku sarkomu*

STEMELİX ile hipertermik bölgesel perfüzyon, lokal yumuşak doku sarkomunun tüm evrelerinin tedavisinde genellikle cerrahiyle kombine olarak kullanılır. Kullanılan perfüzyon tekniğı ve dozajın ayrıntıları için bilimsel literatüre başvurulmalıdır. Tipik doz aralığı üst ekstremite perfüzyonları için 0,6-1,0 mg/kg vücut ağırlığı ve alt

ekstremitte perfüzyonları için 1-1,4 mg/kg vücut ağırlığıdır. Melfalan, aktinomisin D ile birlikte de uygulanmaktadır; dozaj rejimlerinin detayları için bilimsel literatüre başvurulmalıdır.

## **Uygulama Şekli**

### *Enjeksiyon/infüzyon*

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılması ve uygun ise seyreltmesine ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Sulandırıldıktan sonra tıbbi ürünün görünümü berrak bir solüsyon olmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Ekstravazasyon meydana geldiğinde STEMELİX enjeksiyon çözeltisi lokal doku hasarına yol açabilir ve bu nedenle periferik bir damara doğrudan enjeksiyonla uygulanmamalıdır. STEMELİX'in hızlı akan bir intravenöz infüzyon çözeltisine, temizlenmiş bir enjeksiyon portu veya santral venöz kateter yoluyla, yavaşça enjekte edilerek uygulanması önerilir.

Yüksek doz STEMELİX enjeksiyon çözeltisi transplantasyon (otolog kemik iliği, allojenik veya hematopoetik kök hücre) ile beraber veya ayrı olarak uygulanacaksa bir santral venöz kateter yoluyla uygulama önerilir çünkü periferik uygulama kullanılması halinde ekstravazasyon ve ardından lokal doku hasarı oluşabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Bölgesel arteriyel perfüzyon için detaylı yöntem hakkında literatüre başvurulmalıdır.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Pediyatrik popülasyon**

Konvansiyonel dozda STEMELİX çocuklarda nadiren endikedir ve dozaj tavsiyeleri verilememektedir.

Hematopoetik kök hücre kurtarma ile birlikte yüksek doz melfalan çocukluk çağı nöroblastomunda kullanılmaktadır ve vücut yüzey alanına dayalı dozaj tavsiyeleri kullanılabilir.

Lütfen ayrıca Bölüm 4.4'de Propilen glikol ile ilgili paragrafa da bakınız.

### **Geriatrik popülasyon**

Yaşlılarda STEMELİX konvansiyonel dozda sıklıkla kullanılsa da, bu hasta alt grubuna uygulama hakkında spesifik hiçbir bilgi yoktur.

Yaşlı hastalarda yüksek doz melfalan kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Bu nedenle, yaşlı hastalarda yüksek doz melfalan kullanmadan önce hastanın yeterli performans düzeyine ve organ fonksiyonuna sahip olduğundan emin olunmalıdır.

Eldeki sınırlı veriler, intravenöz melfalan alan yaşlı hastalar için spesifik doz ayarlama önerilerini desteklememektedir ve yaşlı hastanın genel durumuna ve tedavi sırasında gelişen miyelosupresyonun derecesine dayanan mevcut doz ayarlama şemasına devam edilmesi önerilmiştir.

## **Böbrek yetmezliği**

STEMELİX'in klerensi her ne kadar değişken olsa da böbrek fonksiyon bozukluğunda azalabilir.

Mevcut farmakokinetik veriler böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara STEMELİX uygulanırken doz azaltılmasına ilişkin mutlak bir tavsiyeyi gerektirmemektedir ancak tedbirli olmak açısından, tolerans sağlanıncaya kadar, başlangıçta azaltılmış bir doz kullanılabilir. STEMELİX konvansiyonel intravenöz dozda (8-40 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı) kullanıldığında başlangıç dozunun %50 azaltılması ve sonraki dozun hematolojik baskılanma derecesine göre belirlenmesi önerilir.

Yüksek intravenöz melfalan dozları (100- 240 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı) için, doz azaltma gerekliliği böbrek yetmezliğinin derecesine, hematopoetik kök hücrelerin yeniden infüzyonla verilip verilmediğine ve tedavi ihtiyacına bağlı olarak değişir. Bir rehber olarak; orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-50 mL/dk) hematopoetik kök hücre kurtarma yapılmadan uygulanan yüksek doz melfalan tedavisi için %50'lik bir doz azaltımı olağandır.

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalara hematopoetik kök hücre kurtarma yapılmadan yüksek doz melfalan uygulanması önerilmemektedir. Hematopoetik kök hücre kurtarma ile birlikte yüksek doz melfalan son evre böbrek yetmezliği olan diyaliz hastalarında bile başarıyla kullanılmaktadır. Ayrıntılar için ilgili literatüre başvurulmalıdır.

## **Karaciğer yetmezliği**

Lütfen ayrıca Bölüm 4.4'de Propilen glikol ile ilgili paragrafa bakınız.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddeye ve Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Emzirme (bkz. Bölüm 4.6)

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

STEMELİX, genel alkilleyici ajanlar sınıfına mensup sitotoksik bir ilaçtır.

STEMELİX, uygulama sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek klinik biyokimyasal ve hematolojik etkileri düzenli olarak izleme imkanlarına sahip bir uzman onkoloji servisinin gözetimi altında uygulanmalıdır. Yüksek doz melfalan uygulanmasının içerdiği tehlikeler ve gereken destekleyici bakım düzeyi göz önüne alınarak, bu uygulama yalnızca deneyimli klinisyenler tarafından yapılmalıdır.

Tüm yüksek doz kemoterapilerde olduğu gibi, tümör lizis sendromunu önlemek için tedbirler alınmalıdır.

Canlı organizma içeren bir aşı kullanılarak bağışıklama, bağışıklığı baskılanmış konaklarda enfeksiyona neden olma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle canlı organizma aşılıyla bağışıklama önerilmemektedir.

Hastaların gözleri, cildi ve muköz membranları melfalan enjeksiyon/infüzyon çözeltisi veya sulandırılmış solüsyon ile temasa karşı korunmalıdır.

STEMELİX miyelosupresif olduğundan, tedavi sırasında sık kan sayımı önemlidir ve gerekirse doz ertelenmeli veya ayarlanmalıdır.

Ekstravazasyon meydana geldiğinde STEMELİX lokal doku hasarına yol açabilir ve bu nedenle periferik bir damara doğrudan enjeksiyonla uygulanmamalıdır.

Yüksek doz melfalan alan hastalarda, antiinfektif ajanların profilaktik uygulanması ve gerektiğinde kan ürünlerinin uygulanması düşünülmelidir. Yüksek doz melfalan kullanmadan önce hastanın yeterli performans düzeyine ve organ fonksiyonuna sahip olduğundan emin olunmalıdır.

Yakın zamanda radyoterapi veya kemoterapi almış hastalarda daha yüksek kemik iliği toksisitesi nedeniyle STEMELİX dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm sitotoksik kemoterapilerde olduğu gibi, erkek hastalarda tedavinin bitiminden üç ay sonrasına kadar ve kadın hastalarda 6 ay sonrasına kadar uygun doğum kontrol önlemleri alınmalıdır. Over kanseri için hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri önerilir.

#### *Takip*

Lökopeni ve trombositopeniyi içeren kemik iliği depresyonu birincil yan etkidir. Maksimum kemik iliği depresyonunun süresi değişkendir ve aşırı miyelosupresyon olasılığından ve geri dönüşsüz kemik iliği aplazisi riskinden kaçınmak için hem tedavi sırasında hem de sonrasında kan sayımlarının izlenmesine çok dikkat edilmelidir. Tedavi durdurulduktan sonra kan değerleri düşmeye devam edebilir; bu nedenle lökosit veya trombosit sayılarında anormal derecede büyük bir düşüşün ilk belirtisinde tedaviye geçici olarak ara verilmelidir.

Otolog kemik iliği transplantasyonu ile birlikte yüksek intravenöz melfalan dozları verilen hastalarda diyare, kusma ve stomatit insidansı doz sınırlayıcı toksisite haline gelir. Siklofosfamid ile ön tedavi, yüksek doz melfalan ile indüklenen gastrointestinal hasarın şiddetini azaltıyor gibi görünmektedir ve ayrıntılar için literatüre başvurulmalıdır.

#### *Tromboembolik olaylar*

Lenalidomid ve prednizon veya talidomid ve prednizon ya da deksametazon ile kombinasyon halinde melfalan tedavisi alan hastalar tromboembolik olaylar açısından daha yüksek risk altındadır (bkz. Bölüm 4.8). Bu risk, özellikle ilave trombotik risk faktörleri olan hastalarda (örneğin sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve tromboz öyküsü) tedavinin ilk 5 ayında en yüksek gibi görünmektedir. Bu hastalar yakından izlenmeli ve değiştirilebilir risk faktörlerinin tümünün en aza indirilmesi için önlemler alınmalıdır. Tromboprofilaksi ve dozaj/antikoagülasyon tedavisi önerileri Bölüm 4.2’de verilmektedir.

Hastalar ve hekimler tromboembolinin belirti ve bulgularına karşı dikkatli olmalıdır. Hastalara, nefes darlığı, göğüs ağrısı veya kol ve bacaklarda şişlik gibi belirtilerin gelişmesi halinde derhal hekime başvurmaları söylenmelidir. Eğer bir hasta herhangi bir tromboembolik olay yaşarsa, tedavi derhal kesilmeli ve standart antikoagülasyon tedavisi başlatılmalıdır. Hasta antikoagülasyon tedavisi ile stabilize olduğunda ve tromboembolik olayın komplikasyonları giderildiğinde, lenalidomid ve prednizon veya

talidomid ve prednizon ya da deksametazon ile kombinasyon halinde melfalan tedavisi, fayda-risk değerlendirmesine bağlı olarak başlangıç dozunda yeniden başlatılabilir. Hasta tedavi süresince antikoagülasyon tedavisine devam etmelidir.

#### *Nötropeni ve trombositopeni*

##### *Yaşlı hastalar*

Lenalidomid ve prednizon veya talidomid ve prednizon ya da deksametazon ile kombinasyon halinde melfalan tedavisi alan, multipl miyelom tanısı yeni konmuş yaşlı hastalarda hematolojik toksisiteler (özellikle nötropeni ve trombositopeni) daha yüksek oranda gözlenmiştir. Özellikle yukarıda belirtilen kombine ilaç rejimlerini alan hastalarda, hekimler ve hastaların peteşi ve burun kanaması gibi kanama belirti ve bulgularını dikkatle gözlemlmeleri önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

##### *Mutajenisite*

Melfalan hayvanlarda mutajeniktir ve bu ilaçla tedavi edilen hastalarda kromozom anormallikleri gözlenmiştir. Melfalanın hayvanlarda karsinojenik olduğu gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3) ve hastanın uzun dönemli tedavisi planlanırken benzer bir etkinin görülme olasılığı akılda tutulmalıdır.

Önemli sayıda premenopozal hastada over fonksiyonu supresyonu ve buna bağlı olarak amenore görülmektedir. Bazı hayvan çalışmalarında melfalanın spermatogenez üzerinde advers bir etki oluşturabildiğine dair kanıtlar gözlenmiştir. Dolayısıyla, melfalanın erkek hastalarda geçici veya kalıcı kısırlığa yol açma olasılığı mevcuttur.

##### *Karsinojenisite*

##### *Akut miyeloid lösemi (AML) ve miyelodisplastik sendromlar (MDS)*

Diğer alkilleyici ajanlarda olduğu gibi, melfalanın insanlarda ve özellikle de uzun süre kombine tedavi ve radyoterapi alan yaşlı hastalarda lösemojenik olduğu bildirilmiştir.

Amiloid, malign melanom, multipl miyelom, makroglobulinemi, soğuk aglutinin sendromu ve over kanseri gibi hastalıklarda melfalan tedavisinden sonra akut löseminin bildirildiği raporlar mevcuttur.

Over kanserli hastalarda alkilleyici ajanlar alanlar ile almayanlar arasında yapılan bir karşılaştırma, melfalan dahil olmak üzere alkilleyici ajanların kullanımının akut lösemi insidansını önemli oranda arttırdığını göstermiştir.

STEMELİX kullanımı ve özellikle de STEMELİX'in talidomid veya lenalidomid ve prednizon ile kombine kullanımı düşünüldüğünde, lösemojenik risk tedavinin potansiyel faydasıyla karşılaştırılmalıdır çünkü bu kombinasyonların lösemojenik riski arttırabildiği gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında hekimler kanserin erken tespitini ve gerekirse tedaviye başlanmasını sağlamak için hastaları rutin ölçümlerle sürekli izlemelidir.

##### *Solid tümörler*

Alkilleyici ajanlarının kullanımı, ikinci primer malignite (SPM) gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle lenalidomid ve prednizon ile kombine melfalan tedavisi ve daha düşük oranda olmakla birlikte talidomid ve prednizon ile kombine melfalan tedavisi multipl miyelom tanısı yeni konmuş yaşlı hastalarda solid SPM riskinde artışla ilişkilendirilmiştir.

Melfalan uygulanmadan önce, hastanın özellikleri (örn., yaş, etnik köken), primer endikasyon ve tedavi yöntemlerinin (örn., radyoterapi, transplantasyon) yanı sıra çevresel risk faktörleri (örn., tütün kullanımı) değerlendirilmelidir. Melfalan kullanımı düşünüldüğünde, risk potansiyel terapötik fayda ile karşılaştırılmalıdır.

#### *Kontrasepsiyon*

Lenalidomid ve prednizon veya talidomid ve prednizon ya da deksametazon ile kombine melfalan tedavisi alan hastalarda venöz tromboemboli riski daha yüksek olduğundan, kombine oral kontraseptif hapların kullanımı önerilmez. Eğer hasta halen kombine oral kontrasepsiyon kullanıyorsa, başka bir güvenilir yönteme geçmelidir (örn., ovülasyonu engelleyen, sadece progesteron içeren haplar, bariyer yöntemi). Venöz tromboemboli riski, kombine oral kontrasepsiyon bırakıldıktan sonra 4-6 hafta boyunca devam eder.

#### *Böbrek Yetmezliği*

Orta düzeyde veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda intravenöz preparatın başlangıç dozu %50 azaltılmalı ve sonraki dozlar hematolojik yanıtı göre belirlenmelidir. Bu tür hastalar üremik kemik iliği supresyonu yönünden yakından izlenmelidir. Böbrek hasarı olan miyelomlu hastalarda tedavinin erken dönemlerinde kan üre düzeyinde anlamlı geçici yükselme gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

#### *%5 Etanol (alkol)*

Bu ilaç, sulandırıldıktan sonra her bir 10 mL (1 flakon) dozda 40 mg/mL'ye eşdeğer 400 mg etanol içerir. Bu miktar, yaklaşık 10 mL bira veya 4 mL şaraba eşdeğerdir.

Bu ilaçtaki alkol miktarının yetişkinlerde ve ergenlerde bir etkisi olması muhtemel değildir ve çocuklarda etkilerinin fark edilmesi muhtemel değildir. Küçük çocuklarda, örneğin uyuklu hissetmek gibi bazı etkileri olabilir.

Bu ilaçtaki alkol diğer ilaçların etkilerini değiştirebilir. Hamilelerde, emzirenlerde veya alkol bağımlılarında bu ilacı almadan önce doktorla veya eczacıyla konuşulmalıdır.

#### *Propilen glikol*

Bu ilaç, sulandırıldıktan sonra her bir 10 mL (1 flakon) doz başına 62 mg/mL'ye eşdeğer 620 mg propilen glikol içerir. Etanol gibi alkol dehidrogenazları için herhangi bir substrat ile birlikte uygulama 5 yaşından küçük çocuklarda ciddi advers etkilere neden olabilir. Propilen glikolün hayvanlarda ve insanlarda üreme ve gelişimsel toksisiteye neden olduğu gösterilmemiş olsa da fetüse geçebilir ve anne sütünde bulunmuştur. Sonuç olarak, propilen glikolün hamile veya emziren hastalara uygulanması vaka bazında değerlendirilmelidir. Renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastaların tıbbi olarak izlenmesi gerekir çünkü renal disfonksiyon (akut tubuler nekroz), akut renal yetmezlik veya karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli advers etkiler propilen glikol ile ilişkilendirilmiştir.

#### *Sodyum*

Bu tıbbi ürünün her bir flakonu 53,5 mg sodyum içerir. Bu miktar DSÖ tarafından bir yetişkinin bir günde diyetle alması önerilen maksimum 2 gramlık miktarın %2,7'sine eşdeğerdir.

Yedi flakon, 17 mmol (391 mg) sodyum eşik değerine ulaşılan veya bu değerini aştığı en düşük flakon sayısını yansıtır.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

##### Canlı organizma aşılı

Bağıışıklığı baskılanmış bireylerin canlı organizma aşılı ile aşılanmaları önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

##### Nalidiksik asit

Nalidiksik asit ile birlikte yüksek doz intravenöz melfalan uygulanması çocuklarda hemorajik enterokolit nedeniyle ölümlere yol açmıştır. Melfalanın nalidiksik asit ile kombine tedavisinden kaçınılmalıdır.

##### Busulfan

Pediyatrik popülasyonda, busulfan-melfalan rejimi için, son oral busulfan uygulamasından 24 saatten daha kısa bir süre sonra melfalan uygulanmasının toksisitelerin gelişimini etkileyebileceği bildirilmiştir.

##### Siklosporin

İntravenöz melfalan alan ve daha sonra konağa karşı graft (GVD) hastalığını önlemek için siklosporin alan kemik iliğı nakli yapılmış hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu tarif edilmiştir.

Etanol: Lütfen yukarıda Bölüm 4.4’de Propilen glikol ile ilgili paragrafa bakınız.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

Tüm sitotoksik tedavilerde olduğu gibi, STEMELİX kullanan erkek ve kadın hastalar tedavinin kesilmesinden üç ay sonrasına kadar (erkek hastalar) ve altı ay sonrasına kadar (kadın hastalar) etkili ve güvenilir doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır. Over kanserinde hormonal kontraseptiflerin kullanımından kaçınılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Melfalanın hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı miktardadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için risk bilinmemektedir ancak melfalanın mutajenik özellikleri ve bilinen teratojenik bileşiklerle yapısal benzerliğı nedeniyle, melfalanın tedavi edilen hastaların çocuklarında konjenital malformasyonlara sebep olması mümkündür.

STEMELİX, hekim tarafından mutlaka gerekli olduğu düşünülmedikçe hamilelik döneminde ve özellikle hamileliğin ilk trimesterinde kullanılmamalıdır. Her bir kadın hastada, fetüse yönelik potansiyel tehlike annede beklenen fayda ile karşılaştırılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Melfalan veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediğı bilinmemektedir. Mutajenik özellikleri nedeniyle STEMELİX emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

## Üreme yeteneği / Fertilite

Melfalan premenopozal kadınlarda over fonksiyonunu baskılar ve buna bağlı olarak önemli sayıda premenopozal hastada amenore görülür.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar melfalanın spermatogenez üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Dolayısıyla, melfalanın erkek fertilitesi üzerinde geçici veya kalıcı istenmeyen etkilere neden olması mümkündür.

Melfalan tedavisi alan erkeklerin tedavi süresince ve tedaviden sonra 3 aya kadar çocuk sahibi olmamaları ve melfalan tedavisine bağlı geri dönüşsüz infertilite olasılığı nedeniyle tedaviden önce spermilerin dondurularak saklanması konusunda danışmanlık almaları önerilmektedir.

### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

STEMELIX tedavisinin araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkisine ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır. Farmakolojik profile dayalı olarak bu tür bir etki beklenmemektedir. Malign hastalık için tedavi edilen hastalara araç ve makine kullanmayla ilgili tavsiyede bulunurken, onların genel sağlık durumlarının dikkate alınması tavsiye edilir.

### 4.8. İstenmeyen etkiler

Bu ürün için, istenmeyen etkilerin sıklığını belirlemede destek olarak kullanılabilecek hiçbir güncel klinik dokümantasyon bulunmamaktadır. İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı, endikasyona ve alınan doza bağlı olarak ve ayrıca diğer terapötik ajanlarla birlikte verildiğinde değişebilir.

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), seyrek  $\geq 1/10,000$  -  $< 1/1,000$ ), çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

| MedDRA sistem organ sınıfı                                                     | Sıklık     | Advers reaksiyonlar                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmlar (kistler ve polipler dahil) | Bilinmiyor | Sekonder akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom (bkz. Bölüm 4.4)                                        |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları                                               | Çok yaygın | Kemik iliği depresyonu ve bunun sonucunda ortaya çıkan lökopeni, trombositopeni, nötropeni <sup>1</sup> ve anemi. |
|                                                                                | Seyrek     | Hemolitik anemi                                                                                                   |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları                                                | Seyrek     | Aşırı duyarlılık <sup>2</sup> (bkz. Deri ve deri altı doku hastalıkları).                                         |

| MedDRA sistem organ sınıfı                                  | Sıklık         | Advers reaksiyonlar                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vasküler hastalıklar <sup>5</sup>                           | Bilinmiyor     | Derin ven trombozu ve pulmoner emboli                                                                                                                                      |
| Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları                  | Seyrek         | İnterstisyel akciğer hastalığı ve akciğer fibrozu (ölüm raporları dahil).                                                                                                  |
| Gastrointestinal hastalıklar                                | Çok yaygın     | Yüksek dozda: Bulantı, kusma ve diyare; stomatit.                                                                                                                          |
|                                                             | Seyrek         | Konvansiyonel doz ile stomatit.                                                                                                                                            |
| Hepatobiliyer hastalıklar                                   | Seyrek         | Anormal karaciğer fonksiyon testlerinden hepatit ve sarılık gibi klinik tablolara kadar değişen karaciğer bozuklukları; yüksek doz tedaviyi takiben veno-oklüzif hastalık. |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları                         | Çok yaygın     | Yüksek dozlarda alopesi                                                                                                                                                    |
|                                                             | Yaygın         | Konvansiyonel dozlarda alopesi                                                                                                                                             |
|                                                             | Seyrek         | Makülopapüler döküntüler ve kaşıntı (ayrıca bkz. Bağışıklık sistemi hastalıkları).                                                                                         |
| Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları <sup>3</sup>         | Çok yaygın     | Kas atrofisi, kas fibrozu, miyalji, kanda kreatin fosfokinaz artışı.                                                                                                       |
|                                                             | Yaygın         | Kompartman sendromu                                                                                                                                                        |
|                                                             | Bilinmiyor     | Kas nekrozu, rabdomiyoliz.                                                                                                                                                 |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları                           | Yaygın         | Kanda üre düzeyinde artış <sup>4</sup>                                                                                                                                     |
|                                                             | Yaygın olmayan | Akut böbrek hasarı                                                                                                                                                         |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları                          | Yaygın         | Azospermi ve amenore                                                                                                                                                       |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Çok yaygın     | Sübjektif ve geçici sıcaklık ve/veya karıncalanma hissi                                                                                                                    |
|                                                             | Yaygın         | Mukozal enflamasyon (mukozit)                                                                                                                                              |

<sup>1</sup>Lenalidomid ve prednizon veya talidomid ve prednizon ya da deksametazon ile kombinasyon halinde melfalan tedavisi alan, multipl miyelom tanısı yeni konmuş yaşlı hastalarda hematolojik toksisiteler (özellikle nötropeni ve trombositopeni) daha yüksek oranda gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

<sup>2</sup>Melfalana karşı ürtiker, ödem, deri döküntüleri ve anafilaktik şok gibi alerjik reaksiyonlar özellikle intravenöz uygulamadan sonra, ilk dozun veya sonraki dozların ardından yaygın olmayan sıklıkla bildirilmiştir. Nadiren bu tür olaylarla ilişkili olarak kalp durması da bildirilmiştir.

<sup>3</sup>Yalnızca ekstremitelere bölgesel perfüzyon uygulandıktan sonra melfalan infüzyonu ile görülmüştür.

<sup>4</sup>Böbrek hasarı olan miyelom hastalarında melfalan tedavisinin erken aşamalarında kan üre düzeyinde geçici olarak önemli yükselme görülmüştür.

<sup>5</sup>Melfalanın talidomid ve prednizon veya deksametazon ile birlikte kullanımı ve daha az oranda da lenalidomid ve prednizon ile birlikte kullanımıyla ilişkili olarak bildirilen klinik yönden önemli advers reaksiyonlar şunları içerir: derin ven trombozu ve pulmoner emboli (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

#### Semptomlar ve işaretler

Bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal etkiler, akut oral doz aşımının en muhtemel işaretleridir. Akut intravenöz doz aşımının hemen görülen etkileri bulantı ve kusmadır. Mide ve barsak mukozasında hasar da meydana gelebilir ve doz aşımından sonra bazen hemorajik olmak üzere diyare bildirilmiştir. Esas toksik etki, lökopeni, trombositopeni ve anemiye yol açan kemik iliği baskılanmasıdır.

#### Tedavi

Gerekirse uygun kan ve trombosit transfüzyonları ile birlikte genel destekleyici önlemler alınmalı ve hastaneye yatış, antibiyotik tedavisi ve hematolojik büyüme faktörlerinin kullanımı düşünülmelidir.

Spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımını takiben en az dört hafta boyunca, kan tablosunda düzelme gözlenene kadar hastalar yakından izlenmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: antineoplastik ve immün modülatör ajanlar, Antineoplastik ajanlar. Alkilleyici ajanlar. Azot hardalı analogları  
ATC kodu: L01AA03

#### Etki mekanizması

Melfalan bazı immünsupresif özellikler gösteren, çift fonksiyonlu, alkilleyici bir ajandır. İki bis-2-kloroetil grubunun her birinden karbonyum ara ürünlerinin oluşumu, DNA üzerindeki guaninin 7-azot (N7) atomu ile kovalent bağlanma yoluyla alkilasyonu mümkün kılar; böylelikle, iki DNA zinciri arasında çapraz bağlar oluşur ve hücre replikasyonu önlenir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim

Oral melfalanın emilimi, hem ilacın plazmada ilk ortaya çıkışına kadar geçen süre hem de maksimum plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre bakımından oldukça değişkendir.

Melfalanın mutlak biyoyararlanımını inceleyen çalışmalarda, ortalama mutlak biyoyararlanım %56 ile %85 arasında değişmiştir.

Miyeloablatif tedaviyle ilişkili emilim değişkenliğini önlemek amacıyla intravenöz uygulama kullanılabilir.

### Dağılım

Melfalan plazma proteinlerine orta düzeyde bağlanır ve %69 - %78 arasında değişen bağlanma yüzdesi bildirilmiştir. Proteinlere bağlanmanın, standart dozlu tedavide genellikle ulaşılan plazma konsantrasyonları aralığında doğrusal olduğuna ancak bağlanmanın, yüksek dozlu tedavide gözlenen konsantrasyonlarda konsantrasyona bağımlı hale gelebileceğine dair kanıtlar vardır. Serum albümini, bağlanmanın yaklaşık %55 - 60'ını oluşturan ana bağlayıcı proteindir ve %20'si  $\alpha_1$ -asit glikoproteine bağlanır. Ayrıca, melfalanın bağlanma çalışmaları, plazma proteinleri ile alkilasyon reaksiyonuna atfedilebilen geri dönüşsüz bir bileşenin varlığını ortaya çıkarmıştır.

Over kanserli veya multipl miyelomlu 10 hastaya 5-23 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı (yaklaşık 0,1- 0,6 mg/kg vücut ağırlığı) arasında değişen dozlar iki dakika süren infüzyonla uygulandıktan sonra kararlı durumda ve merkezi kompartmanda ortalama dağılım hacimleri sırasıyla 29,1 ± 13,6 litre ve 12,2 ± 6,5 litre olarak saptanmıştır.

70-200 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı arasında değişen dozların 2-20 dakikalık infüzyonla verildiği çeşitli maligniteleri olan 28 hastada kararlı durumda ve merkezi kompartmanda ortalama dağılım hacimleri sırasıyla 40,2 ± 18,3 litre ve 18,2 ± 11,7 litre olarak bulunmuştur.

İlerlemiş malign melanomlu 11 hastada, 1,75 mg/kg vücut ağırlığı dozuyla yapılan hipertermik (39°C) ekstremitte infüzyonundan sonra kararlı durumda ve merkezi kompartmanda sırasıyla ortalama 2,87 ± 0,8 litre ve 1,01 ± 0,28 litre dağılım hacimleri kaydedilmiştir.

Melfalan kan-beyin bariyerinden sınırlı geçiş sergiler. Pek çok araştırmacı beyin-omurilik sıvısından örnek almış ve ölçülebilir miktarda ilaç saptamamıştır. Çocuklarda yapılan tek bir yüksek doz çalışmasında düşük konsantrasyonlar (plazmadakinin ~ %10'u) gözlenmiştir.

### Biyotransformasyon

*In vivo* ve *in vitro* veriler insanda ilacın yarı ömrünü belirleyen ana faktörün enzimatik metabolizma değil, spontan degradasyon olduğunu göstermiştir.

Monohidroksi melfalan ve dihidroksi melfalan metabolitleri sırasıyla 60 dakika ve 105 dakika sonra görülen pik seviyeler ile plazmada tespit edilmiştir.

### Eliminasyon

0,6 mg/kg vücut ağırlığı dozunda oral melfalan verilen 13 hastada, plazma ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü  $90 \pm 57$  dakika olarak bulunmuş ve ilacın %11'i 24 saat boyunca idrarda saptanmıştır.

0,5 – 0,6 mg/kg vücut ağırlığı düzeyinde tek bir bolus doz verilen 8 hastada, başlangıç ve terminal yarı ömürlerin birleştirilmiş değerinin sırasıyla  $7,7 \pm 3,3$  dakika ve  $108 \pm 20,8$  dakika olduğu bildirilmiştir. Over kanserli veya multipl miyelomlu 10 hastaya  $5-23 \text{ mg/m}^2$  vücut yüzey alanı (yaklaşık 0,1- 0,6 mg/kg vücut ağırlığı) arasında değişen dozlar iki dakika süren infüzyonla uygulandıktan sonra başlangıç ve terminal yarı ömürlerin birleştirilmiş değeri sırasıyla  $8,1 \pm 6,6$  dakika ve  $76,9 \pm 40,7$  dakika olarak ölçülmüştür. Ortalama klerens  $342,7 \pm 96,8 \text{ mL/dk}$  olarak kaydedilmiştir.

Yüksek doz intravenöz melfalanın ( $140 \text{ mg/m}^2$  vücut yüzey alanı) zorlu diürez ile verildiği 15 çocuk ve 11 yetişkinde, ortalama başlangıç ve terminal yarı ömürler sırasıyla  $6,5 \pm 3,6$  dakika ve  $41,4 \pm 16,5$  dakika olarak saptanmıştır.  $70-200 \text{ mg/m}^2$  vücut yüzey alanı arasında değişen dozların 2-20 dakikalık infüzyonla verildiği çeşitli maligniteleri olan 28 hastada ortalama başlangıç ve terminal yarı ömürler sırasıyla  $8,8 \pm 6,6$  dakika ve  $73,1 \pm 45,9$  dakika olarak kaydedilmiştir. Ortalama klerens  $581,5 \pm 182,9 \text{ mL/dakikaydı}$ .

İlerlemiş malign melanomlu 11 hastada,  $1,75 \text{ mg/kg}$  vücut ağırlığı dozuyla yapılan hipertermik ( $39^\circ\text{C}$ ) ekstremité infüzyonundan sonra ortalama başlangıç ve terminal yarı ömürler sırasıyla  $3,6 \pm 1,5$  dakika ve  $46,5 \pm 17,2$  dakika olarak kaydedilmiştir. Ortalama klerens  $55,0 \pm 9,4 \text{ mL/dk}$  olarak saptanmıştır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliğinde melfalan klerensi azalabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

#### Yaşlılar

Yaş ile melfalan klerensi veya melfalanın terminal eliminasyon yarı ömrü arasında herhangi bir ilişki gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

#### Mutajenisite

Melfalan hayvanlarda mutajeniktir.

#### Üreme toksisitesi

Sıçanlarda, önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) 0.48 katı tek doz intraperitoneal melfalan kullanılarak yapılan üreme çalışmaları embriyoletal ve teratojenik etkileri ortaya koymuştur. Konjenital anomaliler beyin (gelişme geriliği, deformasyon, meningesel ve ensefalosel), göz (anoftalmi ve mikroftalmi), mandibula ve kuyrukta küçülme ve hepatoseli içermiştir. Minimum doz olarak MRHD'nin 0.48 katı (6. gün) ve 0.81 katı (9. gün) dozlara maruz kalım sonrasında yüksek oranda fetüs kayıpları ve fetal anomaliler gözlenmiştir. Gebeliğin 12- 14. günlerinde MRHD'nin

2.42 katı tek doz uygulanması embriyo ölümlerine (%30) yol açmış ancak fetal anomalilere neden olmamıştır (bkz. Bölüm 4.6).

#### Fertilite çalışmaları

Farelerde, klinik olarak anlamlı maruz kalım düzeylerinde melfalan, spesifik erkek germ hücre evrelerinde sitotoksikite ile ilişkilendirilen üreme etkileri göstermiş ve özellikle orta-geç evre spermatidlerde olmak üzere mayoz sonrası germ hücrelerinde dominant letal mutasyonlar ve kalıtsal translokasyonlara neden olmuştur.

Dişi farelere klinik olarak anlamlı maruz kalım düzeylerinde melfalan uygulanmış ve ardından, üreme çağıının büyük bir bölümünde, tedavi almamış erkeklerle aynı ortamda tutulmuşlardır. Tedavi sonrası ilk dönemde yavru sayısında belirgin bir azalma gözlenmiş, sonrasında yavru sayısı normale dönmüştür. Daha sonra yavru sayısında kademeli bir azalma meydana gelmiştir. Eş zamanlı olarak doğurgan dişilerin oranında azalma görülmüştür; bu bulgu, küçük foliküllerin sayısında ilaçla indüklenen azalma ile ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.6).

#### Genotoksikite

Melfalanın genotoksikitesi hem *in vitro* hem de *in vivo* koşullarda birçok kısa süreli testte değerlendirilmiştir.

Farelerde MRHD'nin 0,10–3,25 katı dozlarda intraperitoneal melfalan uygulanması dominant letal mutasyonlar, kromozomal aberasyonlar, kardeş kromatit değişimi, mikronükleus oluşumu ve DNA zincir kırıklarının sıklığını arttırmıştır.

Gözlenen mutasyonlar esas olarak postspermatogonyal hücrelerde büyük delesyonlardan kaynaklanırken, spermatogonyal hücrelerde diğer mutajenik mekanizmalar baskın bulunmuştur. Bu *in vivo* veriler, hücre kültürlerinde melfalan (0,1–25 µM arasında değişen konsantrasyonlarda) ile yapılan *in vitro* çalışmalarla desteklenmiş ve melfalanın DNA hasarını da indüklediği gösterilmiştir.

Ayrıca melfalan, *Drosophila*'da anöploidi ve cinsiyete bağlı resesif letal mutasyonlara, bakterilerde ise mutasyona yol açmıştır. Ames testinde, 200 µg/plak ve daha yüksek konsantrasyonlarda tüm suşlarda pozitif sonuç alınmıştır. Melfalanın mutajenik aktivitesi, karaciğer S9 metabolize edici enzim preparatlarının varlığında 3 kat artmıştır; melfalanın sitotoksik etki oluşturmak için karaciğer aktivasyonuna ihtiyaç duymadığı düşünüldüğünden bu beklenmeyen bir bulgudur.

#### Karsinojenisite

Melfalan, genotoksik bir mekanizma aracılığıyla karsinojenik etki gösteren, doğrudan etkili bir alkillayıcı ajanıdır; bu bulgu hayvan çalışmaları ile yeterli düzeyde desteklenmektedir.

Sıçanlarda MRHD'nin 0,15–1,61 katı dozlarda melfalanın intraperitoneal uygulanmasının ardından neoplastik tümör gelişimi bildirilmiştir; farelerde ise karsinojenik potansiyel MRHD'nin 0,02–1,39 katı doz aralığında gözlenmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### Toz flakon:

Povidon

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

#### Çözücü:

Sodyum sitrat dihidrat

Propilen glikol

Etanol

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Melfalan, dekstroza içeren infüzyon çözeltileri ile geçimsizdir ve yalnızca 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisinin kullanılması tavsiye edilir.

### **6.3. Raf ömrü**

Toz içeren flakon 25°C altındaki oda sıcaklığında 24 ay boyunca saklanabilir. Çözücü flakon 25°C altındaki oda sıcaklığında 36 ay boyunca saklanabilir.

Sulandırılan Çözelti: Sulandırıldıktan sonra ürün derhal kullanılmalıdır. Kullanılmayan kısım atılmalıdır. Melfalan sınırlı bir raf ömrüne sahiptir ve bozunma hızı sıcaklık yükseldikçe hızla artar.

Sulandırılan ve ardından seyreltilen infüzyon çözeltisi: Sulandırılan ve ardından %0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilen infüzyon çözeltisi, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 1,5 saat stabildir. Hazırlama işleminin başlangıcından infüzyonun bitimine kadar geçen maksimum süre 1,5 saati aşmamalıdır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için flakonun orijinal ambalajında saklayınız. Tıbbi ürünün hazırlandıktan ve seyreltikten sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Toz: Gri omniflex 3G kaplı bromobütill kauçuk tıpa ve mat kaplamalı turuncu renkli polipropilen düğmeli geçmeli alüminyum kapak ile kapatılmış saydam tip 1 kalıplanmış liyo cam flakon.

Ambalaj büyüklüğü: 50 mg melfalan içeren 1 flakon

Çözücü: 13 mm bromobütıl kauçuk tıpalı ve mat kaplamalı turuncu renkli polipropilen düğmeli 13 mm geçmeli alüminyum kapak ile kapatılmış, 10 mL’lik tüp şeklinde şeffaf tip 1 liyo cam flakon.

Ambalaj büyüklüğü: 10 mL çözücü içeren 1 flakon

Her ambalaj 1 toz flakonu ve 1 çözücü flakonu içerir.

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

Sitotoksik tıbbi ürünlerin uygun kullanımı ve atılmasına ilişkin prosedürler izlenmelidir:

- İlgili personel ilacın sulandırılması konusunda eğitilmelidir.
- Hamile kadınların bu ilaçla teması önlenmelidir.
- Personel preparatı hazırlarken uygun koruyucu giysi ve yüz maskesi, koruyucu gözlük ve eldiven kullanmalıdır.
- Eldiven gibi uygulama veya temizlikte kullanılan tüm malzemeler yüksek sıcaklıkta yakıncaya kadar kontamine maddelere özgü atık kaplarına atılmalıdır. Sıvı atıklar bol miktarda suyla uzaklaştırılabilir.

STEMELİX’in kazayla gözlerle teması halinde hemen sodyum klorürlü göz yıkama sıvısı veya bol su ile yıkayın ve derhal bir doktora başvurun. Ciltle teması halinde, etkilenen bölgeleri hemen sabun ve bol miktarda soğuk suyla yıkayın ve hemen bir doktora başvurun. Dökülen çözelti hemen nemli bir kağıt havluyla silinmeli ve daha sonra güvenli bir şekilde atılmalıdır. Kontamine yüzeyler bol miktarda suyla yıkanmalıdır.

##### Sulandırma

STEMELİX, tozu ürün ambalajında verilen çözücüyle sulandırarak oda sıcaklığında (yaklaşık 25°C) hazırlanmalıdır.

Sulandırmaya başlamadan önce hem tozun hem de çözücünün oda sıcaklığında (yaklaşık 25°C) olması önemlidir.

10 mL çözücü, toz içeren flakona bir seferde tamamı aktarılacak şekilde, steril bir iğne veya enjektör kullanılarak hızla boşaltılmalıdır. Sulandırma sırasında flakonun tıpasını delmek için 21G veya daha ince bir iğne kullanılmalıdır. Düzgün ve etkili penetrasyon için iğne tıpayı, çok hızlı veya çok sert hareketler yapmadan ve döndürmeden dik açıyla sokulmalıdır. İçerisinde gözle görülür parçacıklar olmayan berrak bir çözelti elde edinceye kadar flakonu hemen sertçe çalkalayın (min. 50 saniye.- maks. 5 dakika). Seyreltici hızla aktarılması ve ardından sertçe çalkalama uygun çözünme için önemlidir.

Formülasyonun çalkalanması önemli miktarda çok küçük hava kabarcıklarına yol açar. Elde edilen çözelti oldukça kıvamlı olduğundan bu kabarcıklar 2-3 dakika kaybolmayabilir. Bu durum çözeltinin berraklığının değerlendirilmesini zorlaştırabilir.

Her bir flakon bu şekilde ayrı ayrı sulandırılmalıdır. Elde edilen çözeltinin her mL’si 5 mg susuz melfalan içerir. Yukarıda belirtilen hazırlama adımlarının izlenmemesi STEMELİX’in tamamen çözünmemesine neden olabilir.

STEMELİX çözeltisinin stabilitesi sınırlıdır ve kullanımdan hemen önce hazırlanmalıdır.

Sulandırılan çözelti buzdolabında saklanmamalıdır; aksi halde çökelti oluşacaktır.

#### Karıştırma

5 mg/mL susuz melfalan konsantrasyonuna sahip olan, yukarıdaki şekilde sulandırılmış çözeltinin 10 mL'sini 100 mL %0,9 Sodyum klorür enjeksiyonu içeren infüzyon torbasına aktarın. 0,45 mg/mL nominal susuz melfalan konsantrasyonu elde etmek için bu seyreltilmiş çözeltiyi iyice karıştırın.

Bir infüzyon çözeltisinde daha fazla seyreltilmesi halinde STEMELİX'in stabilitesi azalır ve bozunma hızı sıcaklık yükseldikçe hızla artar. **STEMELİX yaklaşık 25°C'lik oda sıcaklığında infüzyonla uygulanırsa, çözeltinin hazırlanmasından infüzyonun tamamlanmasına kadar geçen maksimum süre 1,5 saati aşmamalıdır.**

STEMELİX, dekstrozu infüzyon çözeltileri ile geçimsizdir ve sadece 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisinin kullanılması tavsiye edilir.

Sulandırılmış veya seyreltilmiş çözeltilerde gözle görülebilen bulanıklık veya kristalleşme varsa preparat atılmalıdır.

#### Atma

Hazırlandıktan sonra 1,5 saat içinde kullanılmayan herhangi bir çözelti, sitotoksik tıbbi ürünlerin kullanımı ve atılmasıyla ilgili standart kılavuzlara göre atılmalıdır.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları **TEHLİKELİ ATIKTIR** ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ideogen İlaç Sanayi A.Ş.  
Şişli/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2026/230

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 23.06.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**