

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
18.11.2024 № 1936  
Реєстраційне посвідчення  
UA/20683/01/01

**Переклад інструкції про застосування (короткої характеристики лікарського засобу) державною мовою, автентичність яких підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника**

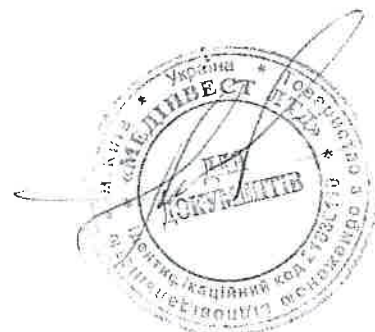
**Заявник, країна:** Емкур Фармасьютікалс Лтд, Індія  
Emcure Pharmaceuticals Ltd, India

**Виробник, країна:** Емкур Фармасьютікалс Лімітед, Індія  
Emcure Pharmaceuticals Limited, India

**МЕЛФА  
(MELPNA)**

**порошок для ін'єкцій по 50 мг**

**Флакон з порошком та флакон з розчинником по 10 мл у комбі-упаковці.**



## **МЕЛФА 50 МГ**

(Мелфалан для ін'єкцій)

### **1 НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Мелфалану гідрохлорид 50 мг порошок для ін'єкцій

### **2 ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД**

Кожний одноразовий флакон містить мелфалану гідрохлорид еквівалентно 50 мг мелфалану та повідон.

Щодо повного переліку допоміжних речовин, див. Розділ 6.1 Перелік допоміжних речовин

### **3 ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

МЕЛФА для ін'єкцій - стерильний, апірогенний, ліофілізований порошок.

### **4 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ**

#### **4.1 ТЕРАПЕВТИЧНІ ПОКАЗАННЯ**

Лікарський засіб МЕЛФА для ін'єкцій показаний для лікування пацієнтів з множинною мієломою, яким не застосовна пероральна терапія.

#### **4.2 ДОЗА І МЕТОД ЗАСТОСУВАННЯ**

Доза: Лікарський засіб МЕЛФА для ін'єкцій розчиняється із застосуванням стерильного розчинника, що додається.

Лікарський засіб МЕЛФА для ін'єкцій застосовується внутрішньовенно. Стандартна внутрішньовенна доза становить  $16 \text{ мг/м}^2$ . Лікарський засіб застосовуються у вигляді 2 – 20 хвилинної одноразової інфузії. МЕЛФА застосовується з інтервалом в 2 тижні для 4 доз, далі, після адекватного відновлення після токсичності, застосовується з інтервалом в 4 тижні. Наявні дані свідчать про те, що приблизно від третини до половини пацієнтів з множинною мієломою демонструють сприятливу відповідь на лікарський засіб. Досвід перорального застосування мелфалану свідчить про те, що слід проводити повторні курси, оскільки поліпшення може тривати повільно протягом багатьох місяців, і максимальна користь може бути втрачена, якщо лікування припинити передчасно. Слід розглянути можливість коригування дози на основі кількості кров'яних тілець на найнижчій точці та в день лікування.

#### **Пацієнти з нирковою недостатністю**

Пацієнти з порушенням функції нирок, хоча кліренс мелфалану варіює, у пацієнтів з порушенням функції нирок знижений. Для пацієнтів із помірною та тяжкою нирковою недостатністю слід розглянути можливість зниження дози до 50 %, а подальше дозування визначати відповідно до ступеня гематологічної супресії.

#### **Запобіжні заходи при застосуванні**

Як і з іншими токсичними сполуками, слід бути обережними при використанні та приготуванні розчину МЕЛФА. Слід ознайомитися з відповідними інструкціями щодо



поводження з цитотоксичними сполуками. Можуть виникати реакції шкіри асоційовані з випадковим контактом з препаратом. Рекомендується використовувати одноразові латексні або ПВХ рукавички, маску, захисні окуляри та одноразовий фартух. Якщо розчин МЕЛФА потрапив на шкіру або слизову оболонку, слід негайно ретельно промити шкіру або слизову холодною водою з милом. У таких випадках доцільно звернутися за медичною допомогою.

При потраплянні розчину в очі їх потрібно НЕГАЙНО промити очним розчином натрію хлориду і одразу звернутися до лікаря. Якщо розчин натрію хлориду відсутній, можна використати великий об'єм води.

Будь-яке пролиття лікарського засобу слід негайно усунути (персоналом у відповідному захисному одязі), витираючи вологими одноразовими паперовими рушниками, які поміщають у мішок для утилізації відходів високого ризику. Забруднені поверхні необхідно промити великою кількістю води.

### **Підготовка до застосування/Стабільність:**

#### **Підготовка до застосування/Стабільність:**

1. Лікарський засіб МЕЛФА для ін'єкцій потрібно розчиняти ПРИ КІМНАТНІЙ ТЕМПЕРАТУРІ у спосіб швидкого введення 10 мл розчинника безпосередньо у флакон з ліофілізованим порошком із застосуванням стерильної голки (21 калібру або більше) і шприца. Одразу починати сильно струшувати флакон (приблизно протягом 5 хвилин) до отримання прозорого розчину. Це забезпечить наявність 5 мг/мл розчину мелфалана з рН приблизно 6.5. Швидке додавання розчинника, в одноразовій кількості і наступним сильним збовтуванням важливо для отримання розчину належної якості.

2. Відразу розчиняйте всю дозу, що треба застосувати, в 0.9% ін'єкції натрію хлориду до концентрації не більше ніж 0.45 мг/мл.

3. Використовувати розчинений препарат протягом мінімум 15 хвилин.

4. Час процесу введення лікарського засобу немає перевищувати 60 хвилин після розчинення. Лікарський засіб для парентерального застосування візуально перевіряти щодо наявності специфічного забруднення і знебарвлення перед застосуванням кожного разу, якщо стан розчину і контейнеру це дозволятимуть. В разі виникнення чогось із переліченого вище, не застосовувати цей лікарський засіб.

**Час між розчиненням/розведенням і застосуванням МЕЛФИ має бути мінімальним так як розчинені і розведені розчини МЕЛФИ нестабільні.** Через менше ніж 30 хвилин, в розчиненому засобі фіксується похідне мелфалану цитрату від реакції МЕЛФИ із стерильним розчинником. При подальшому розчиненні в фізіологічному розчині, біля 1% заявленої концентрації мелфалану гідролізується кожні 10 хвилин.

Зберігання готового розчину при температурі 5°C може зумовити преципітацію. НЕ ЗБЕРІГАТИ ГОТОВИЙ РОЗЧИН В ХОЛОДИЛЬНИКУ. МЕЛФА не містять антимікробних речовин. Лікарський засіб застосовуються одноразово для одного пацієнта. Весь невикористаний розчин слід утилізувати (див. п. 6.6 СПЕЦІАЛЬНІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПО УТИЛІЗАЦІЇ).



### 4.3 ПРОТИПОКАЗАННЯ

МЕЛФА не застосовується у пацієнтів з хворобами, що демонструють резистентність до активного інгредієнта лікарського засобу. У пацієнтів з проявами гіперчутливості до мелфалану цей лікарський засіб не застосовується.

### 4.4 ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ І ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

#### Визначені застереження

Дозу для застосування мелфалану гідрохлориду слід підбирати з обережністю, під наглядом лікаря з досвідом застосування ЦИТОТОКСИЧНИХ засобів.

Імунізація вакцинами, що містять живі мікроорганізми, може призводити до інфекційних ускладнень в імуноскомпроментованих хворих, тому проведення імунізації цими вакцинами не рекомендується.

Пригнічення кісткового мозку з наступним розвитком інфекцій та кровотеч є основним побічним ефектом. Так як мелфалану гідрохлорид є потужним мієлосупресором, важливо приділяти увагу моніторингу картини крові під час та після лікування для запобігання можливості надмірної мієлосупресії і ризику незворотної аплазії кісткового мозку. Тому, слід проводити наступні тести на початку проведення терапії і перед кожним наступним застосуванням мелфалану гідрохлориду: підрахунок кількості тромбоцитів, гемоглобін, визначення кількості клітин крові і їх диференціалу. Тромбоцитопенія і/або лейкопенія є показниками для припинення подальшої терапії до відновлення достатньої кількості клітин крові. Часте проведення тестування на кількість клітин крові важливо для визначення оптимальної дози і запобігання розвитку токсичності. Слід зважати на підбір дози на основі кількості клітин крові і дня застосування. Див. розділ 4.2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.

Кількість клітин крові може продовжувати знижуватись після припинення лікування, тому при перших ознаках надмірного зниження кількості лейкоцитів або тромбоцитів терапію слід тимчасово припинити. Контрольовані випробування порівняння внутрішньовенного і перорального застосування мелфалану показують більшу імуносупресію при внутрішньовенному введенні препарату. З обережністю слід застосовувати мелфалану гідрохлорид пацієнтам, які недавно пройшли курс променевої терапії або хіміотерапії, у зв'язку з підвищенням токсичного впливу на кістковий мозок.

Реакції гіперчутливості включаючи анафілаксію, що мають місце приблизно у 2% пацієнтів, при внутрішньовенному введенні. Див. розділ 4.8 ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ (НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ). Такі реакції зазвичай мають місце після множинних курсів лікування. Лікування симптоматичне. Інфузії слід негайно зупинити, з наступним застосуванням розширювачів об'єму, пресорних засобів, кортикостероїдів або антигістамінних препаратів за рішенням лікаря. В разі виникнення гіперчутливості, внутрішньовенний або пероральний мелафлан повторно не застосовують, так як звіти щодо реакцій гіперчутливості.

Ін'єкції мелафлану гідрохлорид зумовлюють ушкодження м'яких тканин навколо судин при екстравазації препарату, тому препарат не вводять прямо у периферичну вену. У всіх випадках застосування ін'єкцій мелафлану гідрохлориду для хіміотерапії, лікарю слід оцінити необхідність та користь лікарського засобу порівняно з ризиком виникнення побічних ефектів.



### **Застосування при нирковій недостатності**

Кліренс мелфалану може зменшуватись у пацієнтів з нирковою недостатністю, а також з уремичною супресією кісткового мозку. Тому може бути необхідне зниження дози (див. 4.2 ДОЗА І СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ), і за такими пацієнтами слід уважно спостерігати. Відомо, що в одному випробуванні спостерігалось підвищення рівня супресії кісткового мозку у пацієнтів з рівнями азоту сечовини (BUN)  $\geq 30$  мг/дл ( $\geq 10.71$  ммоль/л). Зниження дози мелфалану на 50% при внутрішньовенному введенні знижувало можливість розвитку серйозної супресії кісткового мозку на кінцевому етапі дослідження.

### **Застосування у осіб похилого віку**

Досвід клінічного застосування мелафлану не виявив різниці у відповідях між пацієнтами похилого і молодшого віку. Загалом, вибір дози для пацієнта похилого віку слід робити з обережністю, зважаючи на більшу частоту зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, супутні хвороби або застосування інших лікарських засобів.

### **Застосування в педіатрії**

Безпека і ефективність у дітей не встановлена.

### **Вплив на лабораторні аналізи**

Періодично слід визначати кількість клітин крові з диференціалами при застосуванні лікарського засобу МЕЛФА. Слід робити принаймні одне визначення при застосуванні кожної дози препарату. Слід уважно спостерігати за пацієнтами щодо наслідків супресії кісткового мозку, що включає серйозні інфекції, кровотечу і симптоматичну анемію.

## **4.5 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ТА ІНШІ ФОРМИ ВЗАЄМОДІЙ**

### **Циклоспорин:**

Ниркова недостатність описана в пацієнтів після трансплантації кісткового мозку, які отримували високі дози внутрішньовенного мелфалану і яким надалі призначали циклоспорин з метою профілактики реакції відторгнення трансплантата.

### **Цисплатин/Кармустин:**

Цисплатин може впливати на кінетику мелфалану індукуючи ниркову дисфункцію і згодом змінюючи кліренс мелфалану. Ін'єкції мелфалану також можуть знижувати поріг легеневої токсичності щодо кармустину.

### **Налідиксова кислота:**

Одночасне призначення високих внутрішньовенних доз мелфалану та налідиксової кислоти може мати смертельні наслідки у дітей в результаті геморагічного ентероколіту.

### **Вакцини:**

Імуноскомпроментованим хворим не рекомендується застосування вакцин, що містять живі мікроорганізми Див. 4.4 ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ І ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ.



#### 4.6 ФЕРТИЛЬНІСТЬ, ВАГІТНІСТЬ І ЛАКТАЦІЯ

##### Вплив на фертильність

Мелфалан викликає супресію функції яєчників у жінок з передменопаузою, що призводить до аменореї у значної кількості пацієнток. Повідомлялось про оборотну і необоротну тестикулярну супресію.

Відсутні досліді на фертильність у тварин. Досліді на тваринах виявили негативний вплив мелфалану на сперматогенез. Не виключено, що мелфалан може спричиняти тимчасову або постійну безплідність у чоловіків.

##### Застосування при вагітності

З огляду на мутагенні властивості та структурну подібність до відомих тератогенних засобів, цілком можливо, що мелфалан може бути причиною вроджених дефектів у дітей пацієнтів, які отримували препарат. Застосування мелфалану може шкодити плоду у вагітних жінок.

Як і при застосуванні інших цитостатиків, при лікуванні будь-кого з партнерів мелфаланом потрібно застосовувати адекватні контрацептивні засоби.

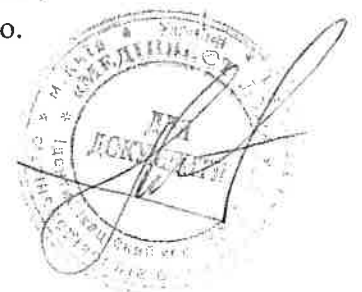
Препарат не слід застосовувати під час вагітності, особливо протягом першого триместру, за винятком тих випадків, коли лікування абсолютно необхідне (якщо користь для матері явно перевищує можливий ризик для плода). Хоча адекватні досліді на тваринах не проводились з мелфаланом для внутрішньовенного введення, мелфалан для перорального і внутрішньовенного застосування продемонстрував тератогенність і ембріогенність в дослідженнях на тваринах. Одна доза 5 мг/кг ІР (30 мг/м<sup>2</sup>) на 6 або 9 день вагітності у щурів була ембріолетальною і тератогенною, а одна доза 30 мг/кг ІР (18 мг/м<sup>2</sup>) була тератогенною на 6 день. Порок розвитку після застосування мелфалану включав зміни мозку (недорозвиненість, деформація, менінгоцеле і енцефалоцеле) і очей (анюфтальмія і мікрофтальмоз), зменшення нижньої щелепи і хвоста, а також, екзомфалоз (пупкову грижа).

В дослідженні повторної дози ембріотоксичності у щурів, (0.33, 1 і 3 мг/кг/день перорально на 7-17 дні вагітності; загалом доз: 22, 66 і 198 мг/м<sup>2</sup> перорально, відповідно; пор. клінічну дозу 16мг/м<sup>2</sup> ВВ), всі дози були матернотоксичні (зниження набору ваги, і смертність при високих дозах). Внутрішньоутробні смерті, зменшений плід і вага дитинчати і набір ваги тіла за період лактації спостерігались в групах застосування середніх і високих доз але виживання за лактаційний період знижувалось при всіх дозах. Мелфалан продемонстрував зниження ступеня окостеніння при  $\geq 1$  мг/кг/день і збільшення випадків аномалій ребер і порушення розвитку (затримку прорізання різців, значно різна поведінка на волі) при застосуванні високих доз.

Відсутні досліді на тваринах щодо вивчення пре- і постнатальних ефектів мелфалана.

##### Застосування у період лактації.

Відсутня інформація щодо потрапляння лікарського засобу в грудне молоко. Жінки, які отримують мелфалану гідрохлорид не повинні годувати груддю.



#### 4.7 ВПЛИВ НА ЗДАТНІСТЬ КЕРУВАТИ АВТОТРАНСПОРТОМ І КОРИСТУВАТИСЬ МЕХАНІЗМАМИ

Відсутні дослідження щодо впливу на здатність працювати і користуватись механізмами. Проте, є вірогідність, що наявність алкоголю в даному лікарському засобі може погіршити здатність керувати автотранспортом і механізмами.

#### 4.8 ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ (НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ)

Наступна інформація щодо побічних ефектів отримана на основі даних застосування як пероральної, так і внутрішньовенної форм мелфалану як лікарського засобу, в різних дозах для лікування широкого спектру злоякісних новоутворень.

**Гематологічні:** Найпоширенішими побічними ефектами є супресія кісткового мозку, що викликає лейкопенію, тромбоцитопенію і анемію. Зниження кількості білих кров'яних тілець і тромбоцитів зазвичай виникає на 2 – 3 тиждів після курсу лікування з їх відновленням на 4 – 5 тиждів по закінченні курсу лікування. Повідомлялось про необоротну втрату функцій кісткового мозку. Також, повідомлялось про гостру лейкемію (див. підрозділ «канцерогенність»).

**Шлунково-кишкові:** Шлунково-кишкові розлади, такі як нудота, блювота і діарея дуже часті. В високих дозах мелфалану поширений стоматит і рідше при застосуванні в звичайних дозах. Випадки діареї, блювоти і стоматиту є токсичними, що ведуть до обмеження дози лікарського засобу у пацієнтів з високими дозами мелафлану для внутрішньовенного введення в асоціації зі збереженням гемопоетичних стовбурових клітин. Попереднє застосування циклофосфаміду знижує серйозність шлунково-кишкових порушень викликаних мелафланом в високих дозах. Рекомендовано звернутись до публікацій стосовно деталей даного застосування. Часто мають місце виразки ротової порожнини. Повідомлялося про гепатотоксичність, включно з венооклюзійними захворюваннями.

**Гіперчутливість:** Повідомлялося про гострі реакції гіперчутливості включно з анафілаксією у 2,4% з 425 пацієнтів, у яких застосовувався інекційний мелфалан для лікування мієломи (див. розділ «СПЕЦІАЛЬНІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ І ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ»). Такі реакції супроводжувались кропив'янкою, свербіжем, висипом на шкірі, набряками, а в деяких пацієнтів тахікардією, бронхоспазмом, задишкою і гіпотензією. Такі пацієнти мали відповідь на антигістамінну і кортикостероїдну терапію. В випадках появи реакцій гіперчутливості на внутрішньовенне або пероральне застосування мелфалану слід припинити. Були поодинокі повідомлення про зупинку серця у зв'язку з подібними алергічними реакціями.

**Різне:** Повідомлялось про інші побічні реакції, які включають гіперчутливість, шкірні виразки в місцях введення ін'єкцій, зрідка, некроз шкіри, що вимагає пересадки шкіри, макулопапульозні висипи, свербіж, васкуліт, алергічні реакції і інтерстиціальний пневмоніт. Часто, суб'єктивне та скороминуче відчуття тепла та/або парестезія.

Повідомлялось про розлади з боку печінки від відхилень у лабораторних показниках функцій печінки до клінічних проявів, таких як гепатит та жовтяниця. Повідомлялось про венооклюзивну хворобу асоційовану з цими випадками.



Мали місце повідомлення про інтерстиціональний пневмоніт і фіброз легенів. Також, мали місце повідомлення про летальний фіброз легенів і гемолітичну анемію після курсу лікування мелфаланом.

Часто має місце алопеція при високих дозах мелфалану, що поширена також і при звичайних дозах.

Тимчасове значне підвищення сечовини в крові спостерігалось на ранніх стадіях лікування у пацієнтів з нирковою недостатністю, хворих на мієлому.

Часто спостерігалися м'язова атрофія, м'язовий фіброз, міалгія, підвищення рівня креатинфосфокінази, що супроводжувалися ізольованою перфузією кінцівок, також, повідомлялося про синдром міжфасційного простору. Немає інформації щодо частоти випадків некрозу м'язів і рабдоміолізу.

Повідомлення щодо підозрюваних побічних реакцій після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користь/ризик препарату. Медичних працівників просять повідомляти про підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень <http://www.tga.gov.au/reporting-problems>.

#### 4.9 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

**Симптоми і ознаки:** Повідомлялось про передозування з летальним випадком. Передозування, включно з дозами до  $290 \text{ мг/м}^2$  призводять до наступних симптомів: сильна нудота і блювота, втрата свідомості, судоми, параліч м'язів і холіноміметичні ефекти. Також можливе ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Гострий мукозит, стоматит, коліт, пронос і кровотеча шлунково-кишкового тракту можуть виникати при дозах ( $>100 \text{ мг/м}^2$ ). Зростання рівня печінкових ферментів і венооклюзивна хвороба виникають нечасто. Спостерігалась суттєва гіпонатріємія, викликана асоційованим неадекватним виділенням антидіуретичного гормону (ADH). Нечасто звітувалось щодо нефротоксичності і респіраторного дистрес-синдрому у дорослих пацієнтів.

**Лікування:** Основним токсичним ефектом є супресія кісткового мозку що призводить до лейкопенії, тромбоцитопенії і анемії. Гематологічні показники мають уважно моніторитися протягом мінімум 4 тижнів після передозування і до появи ознак одужання. Неконтрольовані дослідження припускають, що трансплантація кісткового мозку або факторів росту крові (тобто, філграстиму) здатне скоротити період панцитопенії. Загальні підтримуючі заходи разом з відповідними трансфузіями крові та тромбоцитів і призначення антиінфекційних засобів в спосіб, якщо лікар вважає за необхідне. Цей препарат не виводиться з плазми значною мірою за допомогою гемодіалізу чи гемоперфузії. Педіатричний пацієнт пережив передозування в  $254 \text{ мг/м}^2$  за допомогою стандартного підтримуючого лікування.

Щоб отримати інформацію про лікування передозування, зверніться до Центру інформації про отруєння за номером 131126 (Австралія).

### 5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

#### 5.1 ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

##### Механізм дії

Цитотоксичний і алкілюючий засіб





Мелфалан є біфункціональною алкілюючою антинеопластичною сполукою з деякими імуносупресивними властивостями. Утворення проміжних сполук вуглецю з кожної із двох біс-2-хлоретильних груп забезпечує алкілювання шляхом ковалентного зв'язування з 7-азотом гуаніну в ДНК, перехресне зв'язування двох ланцюгів молекули ДНК, що призводить до порушення реплікації клітин. Як і інші біфункціональні алкілюючі агенти, він активний проти пухлинних клітин, що знаходяться в стані спокою, і тих, що швидко діляться.

### Клінічні випробовування

Рандомізоване дослідження порівнювало преднізон плюс внутрішньовенний мелфалан з преднізоном плюс пероральний мелфалан при лікуванні мієломи. Як обговорюється нижче, загальні показники відповіді на 22-му тижні були порівнюваними; однак через зміни в дизайні дослідження неможливо зробити висновки щодо відносної активності двох препаратів після 22 тижня. Обидві групи отримували пероральний преднізон, починаючи з 0,8 мг/кг на добу, дозу зменшували протягом 6 тижнів. Дози мелфалану в кожній групі становили: 1 група пероральний прийом мелфалану 0,15 мг/кг на день протягом 7 днів, а потім 0,05 мг/кг на день, коли абсолютний вміст лейкоцитів починав зростати. Група 2, що застосовувала ін'єкційний мелфалан 16 мг/м<sup>2</sup> один раз кожні 2 тижні x 4 (понад 6 тижнів) з подальшою такою ж дозою кожні 4 тижні. Дози мелфалану підбирались відповідно до наступних критеріїв:

**ТАБЛИЦЯ 1: КРИТЕРІЇ ПІДБОРУ ДОЗ В РАНДОМІЗОВАНОМУ КЛІНІЧНОМУ ВИПРОБОВУВАННІ**

Лейкоцити/мм <sup>3</sup>	Тромбоцити	Відсоток повної дози
≥4000	≥100,000	100
≥3000	≥75,000	75
≥2000	≥50,000	50
<2000	<50,000	0

107 пацієнтів були рандомізовані до групи перорального прийому мелфалану та 203 пацієнта до групи внутрішньовенного застосування мелфалану. Більше пацієнтів мали класифікацію низького ризику (58% проти 44%) і високе навантаження пухлини (51% проти 34%) при пероральному застосуванні порівняно з внутрішньовенним введенням ( $P < 0,04$ ). Частота відповідей на 22-му тижні наведена в наступній таблиці:

**Таблиця 2: Рівні відповідей на 22 тижні**

Початкові дослідження	Оцінювані пацієнти	Кількість респондентів (%)	P
Пероральний мелфалан	100	44 (44%)	$P > 0.2$
Внутрішньовенний мелфалан	195	74 (38%)	

Через зміни в дизайні протоколу після 22 тижня неможливо порівняти інші параметри ефективності, такі як тривалість відповіді та виживання.

Гостра мієлотоксичність (лейкоцити  $\leq 1000$  і/або тромбоцити  $\leq 25,000$ ) були більш поширені в групі з ін'єкційним застосуванням мелфалану (28%) ніж в групі з пероральним застосуванням мелфалану (11%).



Було помічено зв'язок між порушеною нирковою функцією і мієлосупресією; відповідно, поправка до протоколу вимагає 50% скорочення дози мелфалану для внутрішньовенного введення, якщо азот в сечовині був  $\geq 30$  мг/дл ( $\geq 10.71$  ммоль/л). Рівень важкої лейкопенії в групі з внутрішньовенним введенням у пацієнтів з азотом сечовини більше 30 мг/дл ( $\geq 10.71$  ммоль/л) знижувався з 50% (8/16) до 11% (3/28) ( $P = 0.01$ ) після зміни протоколу.

До зміни дозування спостерігалось 10% (8/77) летальних випадків, пов'язаних з прийомом препарату, у групі з внутрішньовенним введенням. Після зміни дозування ця частота становила 3% (3/108). Це можна порівняти із загальною частотою 1% (1/100) летальних випадків, пов'язаних з наркотиками, у ротовій руці.

До внесення поправок в дозування, було 10% (8/77) випадків смертей від застосування ліків в руці ВВ. Після поправки дозування, цих випадків стало 3% (3/108). Це порівняно з загалом 1% (1/100) кількістю випадків пов'язаних з прийомом препарату в пероральній формі.

## 5.2 ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

### Абсорбція

Фармакокінетика мелфалану з внутрішньовенним введенням докладно вивчена у дорослих пацієнтів. Після ін'єкції, концентрація лікарського засобу в плазмі швидко знижувалась в біекспоненціальний спосіб з напіввиведенням у фазі розподілу і кінцевій фазі виведення приблизно 10 та 75 хвилин відповідно. Оцінки середнього загального кліренсу відрізняються в різних дослідженнях, але спостерігались типові показники приблизно від 7 до 9 мл/хв/кг (250 до 325 мл/хв на  $m^2$ ). Одне дослідження продемонструвало, що при повторному введенні дози 0,5 мг/кг кожні 6 тижнів кліренс мелфалану знизився з 8,1 мл/хв/кг після першого курсу до 5,5 мл/хв/кг після третього курсу, але не знижувався достатньо після третього курсу. Середня ( $\pm SD$ ) пікова концентрація мелфалану в плазмі у пацієнтів з мієломою при застосуванні внутрішньовенного мелфалану в дозах 10 або 20 мг/ $m^2$  були  $1,2 \pm 0,4$  і  $2,8 \pm 1,9$  мкг/мл, відповідно.

### Розподіл

Стационарний об'єм розподілу мелфалану дорівнює 0,5 л/кг. Низький рівень проникнення в спинномозкову рідину. Мелфалан помірно зв'язується з білками плазми крові, у межах від 60% до 90%. Головним білком зв'язування є сироватковий альбумін, 20 % препарату зв'язується з  $\alpha_1$ -ацидоглокопротеїном. Приблизно 30% лікарського засобу (ковалентно) необоротно зв'язуються з білками плазми. Взаємодія з імуноглобулінами незначна.

### Метаболізм

Мелфалан метаболізується в основному шляхом хімічного гідролізу до моногідроксимелфалану і дигідроксимелфалану. Окрім цих продуктів гідролізу, жодного метаболіту мелфалану в людей не виявлено.

### Виведення

Мелфалан виводиться із плазми. Частка ниркової елімінації у кліренсі мелфалану є низьким, проте в одному з досліджень відмічалось підвищення кількості випадків розвитку важкої лейкопенії у пацієнтів з підвищеним рівнем сечовини в крові після 10 тижнів проведення терапії.

### 5.3 ДОКЛІНІЧНІ ДАНІ З БЕЗПЕКИ

#### ГЕНОТОКСИЧНІСТЬ

У пацієнтів, які застосовували мелфалан спостерігались хромосомні аберації. Мелфалан здатен спричиняти пошкодження хроматид і хромосом в лімфоцитах людини при застосуванні в одноразовій дозі 20 мг при внутрішньовенному введенні ( $\sim 10.6 \text{ мг/м}^2$ , порівняно з терапевтичною дозою  $16 \text{ мг/м}^2$ ) та в клітинах спинного мозку щура при одноразовій внутрішньом'язовій дозі  $6 \text{ мг/м}^2$ . Мелфалан також демонстрував мутагенний ефект на статеві клітини миші в дозі  $17,1\text{-}21,9 \text{ мг/м}^2$ .

#### КАНЦЕРОГЕННІСТЬ

\*Повідомлялося про випадки вторинних злоякісних новоутворень, включаючи гостру нелімфоцитарну лейкемію, мієлопроліферативний синдром і карциному у пацієнтів хворих на рак, що лікувався із застосуванням алкілюючих засобів (включно з мелфаланом). Деякі пацієнти також отримували інші хіміотерапевтичні засоби або променеву терапію. Точно оцінити ризик виникнення мієлопроліферативного синдрому або карциноми неможливо. Як повідомлялось, мелфалан, включно з іншими алкілюючими засобами може бути лейкемогенним. Є звіти щодо виникнення гострої лейкемії після лікування мелфаланом таких захворювань, як амілоїдоз, злоякісна меланома, множинна меланома, макроглобулінемія, синдром холодового аглютиніну і раку яєчників. Опубліковані звіти щодо лейкемії у пацієнтів, які застосовували мелфалан (та інші алкілюючі засоби) в яких вважається, що ризик лейкемогенезу зростає за рахунок безперервності лікування кумулятивними дозами.

Порівняння пацієнтів з раком яєчників, які отримували алкілюючі засоби з тими, хто не продемонстрував те, що застосування алкілюючих засобів, включно з мелфаланом, значно підвищує розвиток гострої лейкемії.

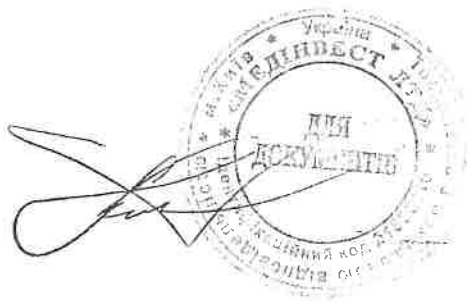
Потенційна користь від терапії мелфалану гідрохлоридом має розглядатись індивідуально проти можливого ризику виникнення вторинної злоякісності.

Незважаючи на те, що належні і добре контрольовані дослідження канцерогенності на тваринах не проводились, дослідження на тваринах чітко свідчать про канцерогенність мелфалану. Внутрішньочеревинне (ІР) введення мелфалану щурам ( $5,4$  або  $10,8 \text{ мг/м}^2$ ) та мишам ( $2,25$  або  $4,5 \text{ мг/м}^2$ ) три рази на тиждень протягом 6 місяців з наступним 12-місячним спостереженням після введенням дози викликало перитонеальну саркому у щурів, пухлини легень і лімфосаркоми (самці) в мишей. Збільшилась кількість випадків пухлин легень у мишей в двох інших дослідженнях (загальна доза:  $144 \text{ мг/м}^2$  дермальна, введена у вигляді 10 ін'єкцій протягом 10 тижнів;  $3,2\text{-}51 \text{ мг/м}^2$  внутрішньочеревинно у вигляді 12 ін'єкцій протягом 4 тижнів) тим часом як в одному з цих досліджень (дермальному), збільшилась захворюваність на шкірні папіломи, хоча і в незначній мірі\*.

## 6 ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

### 6.1 ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Натрію цитрат  
Пропіленгліколь  
Етанол



Вода для ін'єкцій до 10 мл.

## 6.2 НЕСУМІСНІСТЬ

МЕЛФА для ін'єкцій несумісна з інфузійними розчинами, що містять декстрозу і рекомендується застосовувати ЛІШЕ 0,9 % розчин хлориду натрію.

## 6.3 ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ

В Австралії, інформація щодо термінів зберігання може бути знайдена на публічному переліку Австралійського Реєстру Терапевтичних Засобів (ARTG). Термін придатності зазначено на упаковці.

## 6.4 СПЕЦІАЛЬНІ ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ДЛЯ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати при температурі нижче 25°C.

Захищати від дії світла.

## 6.5 МАТЕРІАЛ І ВМІСТ КОНТЕЙНЕРА

МЕЛФА для ін'єкцій постачається у картонних упаковках з одноразовим флаконом із прозорого скла, що містить ліофілізований мелфалану гідрохлорид еквівалентно 50 мг мелфалану та з одним флаконом 10 мл із прозорого скла зі стерильним розчинником.  
**AUSTR: 287038**

## 6.6 ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ПО УТИЛІЗАЦІЇ

МЕЛФА для ін'єкцій слід утилізувати у спосіб, відповідний до утилізації токсичних хімічних речовин, наприклад, спалювання за високих температур.

## 6.7 ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

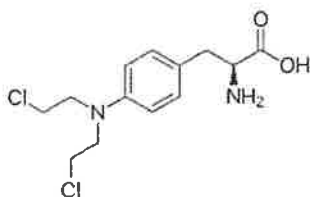
Мелфалану гідрохлорид, також відомий як L-фенілаланіновий іприт, фенілаланіновий іприт, L-РАМ або L- сарколізин є похідним фенілаланіну азотистого іприту. Мелфалану гідрохлорид є біфункціональним алкілюючим засобом, що проявляє активність проти деяких неопластичних захворювань людини. Хімічна формула – 4-[біс (2-хлоретил) аміно]-L-фенілаланін. Молекулярна формула  $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$  з молекулярною вагою 341,67.

Мелфалан є активним L-ізомером сполуки, що вперше була синтезована в 1953 р. Мелфалан практично нерозчинний у воді і вільно розчиняється в метанолі, розчинний в концентрованій соляній кислоті.



**Хімічна структура**

Структурна формула:

**Номер CAS**

CAS: 3223-07-2

**7 МЕДИЧНИЙ КЛАС (СТАНДАРТ ОТРУТ)**

S4 – Лікарський засіб відпускається тільки за рецептом

**8 СПОНСОР****Австралія**

Спонсор: Емкур Фармасьютікалс Пті Лтд.

Дистриб'ютор: Лумінаріє Пті Лтд

Баулкхам Хілс НСВ 2153

[info@luminarie.com.au](mailto:info@luminarie.com.au)

**Нова Зеландія**

Спонсор та дистриб'ютор:

Лумінаріє Груп Лімітед

25 Олівер Роуд, Істерн Біч,

Окленд, 2012, Нова Зеландія

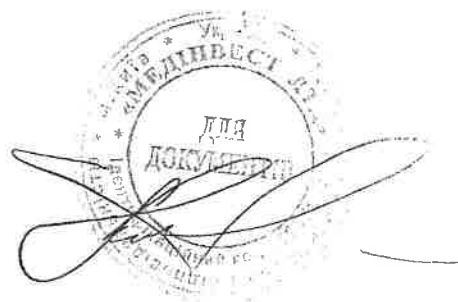
[info@luminarie.com.au](mailto:info@luminarie.com.au)

**9 ДАТА ПЕРШОГО СХВАЛЕННЯ**

15-3-2018

**10 ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ**

16-7-2019



ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
18.11.2024 № 1936  
Реєстраційне посвідчення  
UA/20683/01/01

Інструкція про застосування лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), коротка характеристика лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), затверджена відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника згідно з результатами клінічних випробувань

Заявник, країна:

Емкур Фармасьютікалс Лтд, Індія  
Emcure Pharmaceuticals Ltd, India

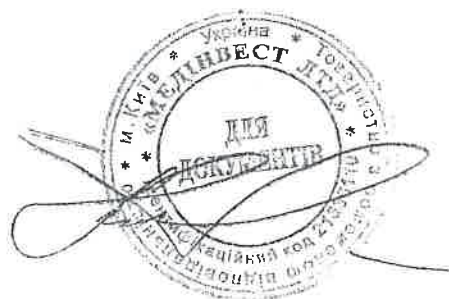
Виробник, країна:

Емкур Фармасьютікалс Лімітед, Індія  
Emcure Pharmaceuticals Limited, India

**МЕЛФА  
(MELPHA)**

**порошок для ін'єкцій по 50 мг**

**Флакон з порошком та флакон з розчинником по 10 мл у комбі-упаковці.**



## SCHEDULE 4 TO CERTIFICATE OF A REGISTERED MEDICINE

**"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"**

**Approved Product Information**

Page 1 of 14

## Product Information:

Melpha 50 mg powder for injection with diluent vial

**1 Name of the medicine**

Melphalan hydrochloride 50mg powder for injection

**2 Qualitative and quantitative composition**

Each single- use vial contains melphalan hydrochloride equivalent to 50 mg melphalan and povidone.

For the full list of excipients, see Section 6.1 List of excipients

**3 Pharmaceutical form**

MELPHA for Injection is supplied as a sterile, no pyrogenic, freeze-dried powder

**4 Clinical particulars****4.1 Therapeutic indications**

MELPHA Injection is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma for whom oral therapy is not appropriate.

**4.2 Dose and method of administration****Dosage:**

MELPHA for Injection is reconstituted using the sterile diluent provided

MELPHA for Injection is administered intravenously. The usual IV dose is 16 mg/m<sup>2</sup>. The drug is administered as a single infusion over 15 to 20 minutes. MELPHA is administered at 2-week intervals for four doses, then, after adequate recovery from toxicity, at 4-week intervals. Available evidence suggests about one third to one half of the patients with multiple myeloma show a favourable response to the drug. Experience with oral melphalan suggests that repeated courses should be given since improvement may continue slowly over many months, and the maximum benefit may be missed if treatment is abandoned prematurely. Dose adjustment on the basis of blood cell counts at the nadir and day of treatment should be considered.

**Patients with renal impairment**

Melphalan clearance, though variable, is decreased in patients with renal impairment. Dosage reduction of up to 50% should be considered in patients with moderate to severe renal impairment and subsequent dosage determined according to the degree of haematological suppression.

I, Mrs. Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals  
declare that the information given in this schedule is current and correct.

Signature

03/07/2024

Date

Department of Health  
and Aged Care

Date of Review

## SCHEDULE 4 TO CERTIFICATE OF A REGISTERED MEDICINE

**"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"**

**Approved Product Information**

Page 2 of 14

**Administration Precautions:**

As with other toxic compounds, caution should be exercised in handling and preparing the solution of MELPHA. Appropriate guidelines for the handling of cytotoxic compounds should be consulted. Skin reactions associated with accidental exposure may occur. The use of disposable latex or PVC gloves, facemask, protective goggles and a disposable apron is recommended. If the solution of MELPHA contacts the skin or mucosa, immediately wash the skin or mucosa thoroughly with soap and cold water. In such instances it may be prudent to seek medical advice.

In case of contact with eyes, IMMEDIATE irrigation with sodium chloride eyewash should be carried out and medical attention sought without delay. If sodium chloride solution is not available, large volumes of water may be used.

Any spillage should be dealt with immediately (by personnel wearing suitable protective clothing), by mopping with damp, disposable paper towels which are placed in a high-risk waste disposal bag. Contaminated surfaces should be washed with copious quantities of water.

**Preparation for Administration/Stability:****Preparation for Administration/Stability:**

1. MELPHA for Injection must be reconstituted AT ROOM TEMPERATURE by rapidly injecting 10 mL of the supplied diluent directly into the vial of lyophilised powder using a sterile needle (21 gauge or larger needle gauge) and syringe. Immediately shake vial vigorously (for approximately 5 minutes) until a clear solution is obtained. This provides a 5-mg/mL solution of melphalan and has a pH of approximately 6.5. Rapid addition of the diluent, as a single quantity, followed by immediate vigorous shaking is important for proper dissolution.
2. Immediately dilute the dose to be administered in 0.9% Sodium Chloride Injection to a concentration not greater than 0.45 mg/mL.
3. Administer the diluted product over a minimum of 15 minutes.
4. Complete administration within 60 minutes of reconstitution. Parenteral drug products should be visually inspected for particulate matter and discolouration prior to administration whenever solution and container permit. If either occurs, do not use this product.

The time between reconstitution/dilution and administration of MELPHA should be kept to a minimum because reconstituted and diluted solutions of MELPHA are unstable. Over as short a time as 30 minutes, a citrate derivative of melphalan has been detected in reconstituted material from the reaction of MELPHA with Sterile Diluent for MELPHA. Upon further dilution with saline, nearly 1% label strength of melphalan hydrolyses every 10 minutes.



I, Mrs. Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals declare that the information given in this schedule is current and correct. **Australian Government**

.....  
Signature

.....  
Date 03/07/2024  
Department of Health  
and Aged Care



SCHEDULE 4 TO CERTIFICATE OF A REGISTERED MEDICINE

"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"

Approved Product Information

Page 3 of 14

A precipitate forms if the reconstituted solution is stored at 5°C. DO NOT REFRIGERATE THE RECONSTITUTED PRODUCT. MELPHA Injection contains no antimicrobial agent. It is for single use in one patient only. Any unused solution should be discarded (see 6.6 SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL).

### 4.3 Contraindications

MELPHA should not be used in patients whose disease has demonstrated prior resistance to this agent. Patients who have demonstrated hypersensitivity to melphalan should not be given the drug.

### 4.4 Special warnings and precautions for use

#### Identified precautions

**Melphalan hydrochloride should be administered in carefully adjusted dosage under the direction of physicians experienced in the use of cytotoxic agents.**

Immunisation using a live organism vaccine has the potential to cause infection in immunocompromised hosts. Therefore, immunisations with live organism vaccines are not recommended.

Severe bone marrow suppression with resulting infection or bleeding may occur. Since melphalan hydrochloride is a potent myelosuppressive agent, it is essential that careful attention should be paid to the monitoring of blood counts to avoid the possibility of excessive myelosuppression and the risk of irreversible bone marrow aplasia. Therefore, the following tests should be performed at the start of therapy and prior to each subsequent dose of melphalan hydrochloride: platelet count, haemoglobin, white blood cell count, and differential. Thrombocytopenia and/or leucopenia are indications to withhold further therapy until the blood counts have sufficiently recovered. Frequent blood counts are essential to determine optimal dosage and to avoid toxicity. Dose adjustment on the basis of blood counts at the nadir and day of treatment should be considered. See 4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION.

Blood counts may continue to fall after treatment is stopped, so at the first sign of an abnormally large fall in leucocyte or platelet counts, treatment should be temporarily interrupted. Controlled trials comparing intravenous (IV) to oral melphalan have shown more myelosuppression with the IV formulation. Melphalan hydrochloride should be used with extreme caution in patients whose bone marrow reserve may have been compromised by prior irradiation or chemotherapy or whose marrow function is recovering from previous cytotoxic therapy.

Hypersensitivity reactions including anaphylaxis have occurred in approximately 2% of patients who received the IV formulation. See 4.8 ADVERSE EFFECTS (UNDESIRABLE EFFECTS). These reactions usually occur after multiple courses of treatment. Treatment is symptomatic. The infusion should be terminated immediately, followed by the administration of volume expanders.

I, Mrs. Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals declare that the information given in this schedule is current and correct. Australian Government

Signature

03/07/2024  
Date  
Department of Health  
and Aged Care

## SCHEDULE 4 TO CERTIFICATE OF A REGISTERED MEDICINE

**"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"**

**Approved Product Information**

Page 4 of 14

pressor agents, corticosteroids, or antihistamines at the discretion of the physician. If a hypersensitivity reaction occurs, IV or oral melphalan should not be readministered since hypersensitivity reactions have also been reported with oral melphalan.

Melphalan hydrochloride may cause local tissue damage should extravasation occur, and consequently it should not be administered by direct injection into a peripheral vein. In all instances where the use of melphalan hydrochloride Injection is considered for chemotherapy, the physician must evaluate the need and usefulness of the drug against the risk of adverse events.

**Use in renal impairment**

Melphalan clearance may be reduced in patients with renal impairment, who may also have uraemic bone marrow suppression. Dosage reduction may therefore be necessary (see 4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION), and these patients should be closely observed. In one trial, increased bone marrow suppression was observed in patients with BUN levels  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 10.71$  mmol/L). A 50% reduction in the IV melphalan dose decreased the incidence of severe bone marrow suppression in the latter portion of this study.

**Use in the elderly**

Clinical experience with melphalan has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

**Paediatric use**

Safety and efficacy in children have not been established.

**Effects on laboratory tests**

Periodic complete blood counts with differentials should be performed during the course of treatment with MELPHA. At least one determination should be obtained prior to each dose. Patients should be observed closely for consequences of bone marrow suppression, which include severe infections, bleeding, and symptomatic anaemia.

**4.5 Interactions with other medicines and other forms of interactions****Cyclosporin:**

Impaired renal function has been described in bone marrow transplant patients who were conditioned with high-dose intravenous melphalan and who subsequently received cyclosporin to prevent graft-versus-host disease.

**Cisplatin/Carmustine:**

Cisplatin may affect melphalan kinetics by inducing renal dysfunction and subsequently altering melphalan clearance. IV melphalan may also reduce the threshold for Carmustine lung toxicity.

**Nalidixic acid:**

I, Mrs. Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals declare that the information given in this schedule is current and correct. **Australian Government**

Signature

03/07/2024  
Date  
Department of Health  
and Aged Care

168

24/0882

SCHEDULE 4 TO CERTIFICATE OF A REGISTERED MEDICINE

"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"

Approved Product Information

Page 5 of 14

When nalidixic acid and IV melphalan are given simultaneously, the incidence of severe haemorrhagic necrotic enterocolitis has been reported to increase in paediatric patients.

**Vaccines:**

Vaccinations with live organism vaccines are not recommended in immunocompromised individuals. See 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE.

**4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

**Effects on fertility**

Melphalan causes suppression of ovarian function in premenopausal women, resulting in amenorrhoea in a significant number of patients. Reversible and irreversible testicular suppression have also been reported.

No fertility studies have been conducted in animals. However, there is evidence from some animal studies that melphalan can have an adverse effect on spermatogenesis. Therefore, it is possible that melphalan may cause temporary or permanent sterility in male patients.

**Use in pregnancy**

In view of its mutagenic properties and structural similarity to known teratogenic compounds, it is possible that melphalan could cause congenital defects in the offspring of patients treated with the drug.

Melphalan may cause foetal harm when administered to a pregnant woman.

As with all cytotoxic chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be practised when either partner is receiving melphalan hydrochloride.

The use of melphalan hydrochloride should be avoided whenever possible during pregnancy, particularly during the first trimester. In any individual case the potential hazard to the foetus must be balanced against the expected benefit to the mother.

Although adequate animal studies have not been conducted with IV melphalan, oral and IV melphalan has been shown to be teratogenic and embryogenic in animal studies. A single dose of 5 mg/kg IP (30 mg/m<sup>2</sup>) given on day 6 or day 9 of gestation in the rat was embryolethal and teratogenic, and a single dose of 3 mg/kg IP (18 mg/m<sup>2</sup>) was teratogenic when administered on day 6. Malformations resulting from melphalan administration included alterations of the brain (underdevelopment, deformation, meningocele and encephalocele) and eye (anophthalmia and microphthalmos), reduction of the mandible and tail, as well as exomphaly (umbilical hernia).

I, Mrs.Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals declare that the information given in this schedule is current and correct. Australian Government

Signature

03/07/2024  
Date  
Department of Health  
and Aged Care

17

24/0882

**SCHEDULE 4 TO CERTIFICATE OF A REGISTERED MEDICINE**

**"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"**

**Approved Product Information**

**Page 6 of 14**

In a repeat-dose embryotoxicity study in rats, (0.33, 1 and 3 mg/kg/day PO on gestation days 7-17; total doses: 22, 66 and 198 mg/m<sup>2</sup> PO, respectively; cf. clinical dose of 16 mg/m<sup>2</sup> IV), all doses were maternotoxic (reduced weight gain, and mortality occurred at the high dose). Intrauterine deaths, reduced foetal and pup weights and pup weight gain over the lactation period were seen in the mid and high dose groups but pup survival over the lactation period was reduced at all doses. Melphalan showed a reduction in ossification at  $\geq 1$  mg/kg/day and an increased incidence of rib anomalies and impairment of pup development (delayed eruption of incisors, significantly different open-field behaviour) at the high dose.

No animal studies have been conducted to investigate the peri- and post-natal effects of melphalan.

**Use in lactation.**

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Mothers receiving melphalan hydrochloride should not breast-feed.

**4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No studies have been conducted on the effects on the viability and the ability to operate machines. However, the possibility will have to be taken into consideration, that the alcohol quantity in these pharmaceutical medicinal product can impair the competency to drive and the ability to operate machines

**4.8 Adverse effects (Undesirable effects)**

The following information on adverse reactions is based on data from both oral and IV administration of melphalan as a single agent, using several different dose schedules for treatment of a wide variety of malignancies.

**Haematologic:**

The most common side effect is bone marrow suppression, leading to leucopenia, thrombocytopenia and anaemia. White blood cell count and platelet count nadirs usually occur 2 to 3 weeks after treatment, with recovery in 4 to 5 weeks after treatment. Irreversible bone marrow failure has been reported. Acute leukaemia has also been reported (See Carcinogenicity).

**Gastrointestinal:**

Gastrointestinal disturbances such as nausea, vomiting and diarrhoea are very common. At high doses of melphalan, stomatitis is very common and rare at conventional doses. The incidence of diarrhoea, vomiting and stomatitis becomes the dose limiting toxicity in patients given high i.v. doses of melphalan in association with haemopoietic stem cell rescue. Cyclophosphamide pre-treatment appears to reduce the severity of gastrointestinal damage induced by high-dose melphalan and the literature should be consulted for details. Oral ulceration occurs infrequently. Hepatic toxicity, including veno-occlusive disease, has been reported.

I, Mrs. Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals declare that the information given in this schedule is current and correct.

**Australian Government**

Signature

03/07/2024  
Department of Health  
Data and Aged Care

SCHEDULE 4 TO CERTIFICATE OF A REGISTERED MEDICINE

"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"

Approved Product Information

Page 7 of 14

**Hypersensitivity:**

Acute hypersensitivity reactions including anaphylaxis were reported in 2.4% of 425 patients receiving melphalan for Injection for myeloma (see 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE). These reactions were characterised by urticaria, pruritus, skin rashes, oedema, and in some patients, tachycardia, bronchospasm, dyspnoea, and hypotension. These patients appeared to respond to antihistamine and corticosteroid therapy. If a hypersensitivity reaction occurs, IV or oral melphalan should not be readministered since hypersensitivity reactions have also been reported with oral melphalan. Cardiac arrest has also been reported rarely in association with such events.

**Miscellaneous:**

Other reported adverse reactions include skin hypersensitivity, skin ulceration at injection site, skin necrosis rarely requiring skin grafting, maculopapular rashes, pruritus, vasculitis, allergic reaction, and interstitial pneumonitis. A subjective and transient sensation of warmth and/or tingling is very common.

Hepatic disorders ranging from abnormal liver function tests to clinical manifestations such as hepatitis and jaundice have been reported. Veno-occlusive disease has been reported in association with these cases.

There have been case reports of interstitial pneumonitis and pulmonary fibrosis. There have also been case reports of fatal pulmonary fibrosis and haemolytic anaemia occurring after melphalan treatment.

Alopecia is very common at high doses and common at conventional doses.

Temporary significant elevation of the blood urea has been seen in the early stages of melphalan therapy in myeloma patients with renal damage.

Muscular atrophy, muscle fibrosis, myalgia and increases in blood creatine phosphokinase are very commonly observed following isolated limb perfusion, while compartment syndrome is commonly observed. The incidence of muscle necrosis and rhabdomyolysis are not known in this setting

Reporting suspected adverse reactions after registration of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit-risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions at <http://www.tga.gov.au/reporting-problems>.



I, Mrs.Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals declare that the information given in this schedule is current and correct. Australian Government

.....  
Signature

.....03/07/2024  
Date  
Department of Health  
Aged Care

17

24/0882

**SCHEDULE 4 TO CERTIFICATE OF A REGISTERED MEDICINE**

**"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"**

**Approved Product Information**

**Page 8 of 14**

**4.9 Overdose**

**Symptoms and Signs:**

Overdoses resulting in death have been reported. Overdoses, including doses up to 290 mg/m<sup>2</sup>, have produced the following symptoms: severe nausea and vomiting, decreased consciousness, convulsions, muscular paralysis, and cholinomimetic effects. Damage to the gastrointestinal lining may also ensue. Severe mucositis, stomatitis, colitis, diarrhoea, and haemorrhage of the gastrointestinal tract occur at high doses (>100 mg/m<sup>2</sup>). Elevations in liver enzymes and veno-occlusive disease occur infrequently. Significant hyponatremia caused by an associated inappropriate secretion of antidiuretic hormone (ADH) syndrome has been observed. Nephrotoxicity and adult respiratory distress syndrome have been reported rarely.

**Treatment:**

The principal toxic effect is bone marrow suppression, leading to leucopenia, thrombocytopenia and anaemia. Haematologic parameters should be closely followed for at least 4 weeks following overdosage until there is evidence of recovery. An uncontrolled study suggests that administration of autologous bone marrow or haematopoietic growth factors (ie. filgrastim) may shorten the period of pancytopenia. General supportive measures together with appropriate blood and platelet transfusions and antibiotics should be instituted as deemed necessary by the physician. This drug is not removed from plasma to any significant degree by haemodialysis or haemoperfusion. A paediatric patient survived a 254-mg/m<sup>2</sup> overdose treated with standard supportive care.

For information on the management of overdose, contact the Poison Information Centre on 131126 (Australia).

**5 Pharmacological properties**

**5.1 Pharmacodynamic properties**

**Mechanism of action**

**Cytotoxic and alkylating agent**

Melphalan is a bifunctional alkylating agent. Formation of carbonium intermediates from each of the two bis- 2-chloroethyl groups enables alkylation through covalent binding with the 7- nitrogen of guanine on DNA, cross-linking two DNA strands and thereby preventing cell replication. Like other bifunctional alkylating agents, it is active against both resting and rapidly dividing tumour cells.

**Clinical trials**

A randomised trial compared prednisone plus IV melphalan to prednisone plus oral melphalan in the treatment of myeloma. As discussed below, overall response rates at week 22 were comparable;

I, Mrs.Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals declare that the information given in this schedule is current and correct. **Australian Government**

Signature

Department of Health  
and Aged Care  
Date 03/07/2024



**SCHEDULE 4 TO CERTIFICATE OF A REGISTERED MEDICINE**

24/0882

**"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"**

**Approved Product Information**

**Page 9 of 14**

however, because of changes in trial design, conclusions as to the relative activity of the two formulations after week 22 are impossible to make.

Both arms received oral prednisone starting at 0.8 mg/kg per day with doses tapered over 6 weeks. Melphalan doses in each arm were:

Arm 1 Oral melphalan 0.15 mg/kg per day x 7 followed by 0.05 mg/kg per day when WBC began to rise.

Arm 2 IV melphalan 16 mg/m<sup>2</sup> once every 2 weeks x 4 (over 6 weeks) followed by the same dose every 4 weeks.

Doses of melphalan were adjusted according to the following criteria:

**TABLE 1: CRITERIA FOR DOSAGE ADJUSTMENT IN A RANDOMISED CLINICAL TRIAL**

WBC/mm	Platelets	Percent of Full
≥4000	≥100,000	100
≥3000	≥75,000	75
≥2000	≥50,000	50
<2000	<50,000	0

One hundred and seven patients were randomised to the oral melphalan arm and 203 patients to the IV melphalan arm. More patients had a poor-risk classification (58% versus 44%) and high tumour load (51% versus 34%) on the oral compared to the IV arm ( $P < 0.04$ ). Response rates at week 22 are shown in the following table:

**Table 2: Response Rates at Week 22**

Initial Arm	Evaluable Patients	Responders n (%)	P
Oral melphalan	100	44 (44%)	P>0.2
IV melphalan	195	74 (38%)	

Because of changes in protocol design after week 22, other efficacy parameters such as response duration and survival cannot be compared.

Severe myelotoxicity (WBC  $\leq 1000$  and/or platelets  $\leq 25,000$ ) was more common in the IV melphalan arm (28%) than in the oral melphalan arm (11%).

An association was noted between poor renal function and myelosuppression; consequently, an amendment to the protocol required a 50% reduction in IV melphalan dose if the BUN was  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 10.71$  mmol/L). The rate of severe leucopenia in the IV arm in the patients with BUN  $\geq 30$  mg/dl was 10%.

I, Mrs. Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals declare that the information given in this schedule is current and correct. **Australian Government**

Signature

03/07/2024  
Date  
Department of Health  
and Aged Care

"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"

**Approved Product Information**

Page 10 of 14

30 mg/DI ( $\geq 10.71$  mmol/L) decreased from 50% (8/16) before protocol amendment to 11% (3/28) ( $P = 0.01$ ) after the amendment.

Before the dosing amendment, there was a 10% (8/77) incidence of drug-related death in the IV arm. After the dosing amendment, this incidence was 3% (3/108). This compares to an overall 1% (1/100) incidence of drug-related death in the oral arm.

**5.2 Pharmacokinetic properties****Absorption**

The pharmacokinetics of melphalan after IV administration has been extensively studied in adult patients. Following injection, drug plasma concentrations declined rapidly in a biexponential manner with distribution phase and terminal elimination phase half-lives of approximately 10 and 75 minutes, respectively. Estimates of average total body clearance varied among studies, but typical values of approximately 7 to 9 mL/min per kg (250 to 325 mL/min per m<sup>2</sup>) were observed. One study has reported that on repeat dosing of 0.5 mg/kg every 6 weeks, the clearance of melphalan decreased from 8.1 mL/min per kg after the first course, to 5.5 mL/min per kg after the third course, but did not decrease appreciably after the third course. Mean ( $\pm$ SD) peak melphalan plasma concentrations in myeloma patients given IV melphalan at doses of 10 or 20 mg/m<sup>2</sup> were  $1.2 \pm 0.4$  and  $2.8 \pm 1.9$   $\mu$ g/mL, respectively.

**Distribution**

The steady-state volume of distribution of melphalan is 0.5 L/kg. Penetration into cerebrospinal fluid (CSF) is low. The extent of melphalan binding to plasma proteins ranges from 60% to 90%. Serum albumin is the major binding protein, while  $\alpha$ 1-acid glycoprotein appears to account for about 20% of the plasma protein binding. Approximately 30% of the drug is (covalently) irreversibly bound to plasma proteins. Interactions with immunoglobulins have been found to be negligible.

**Metabolism**

Melphalan is metabolised primarily by chemical hydrolysis to monohydroxymelphalan and dihydroxymelphalan. Aside from these hydrolysis products, no other melphalan metabolites have been observed in humans.

**Excretion**

Melphalan is eliminated from plasma. Although the contribution of renal elimination to melphalan clearance appears to be low, one study noted an increase in the occurrence of severe leucopenia in patients with elevated blood urea nitrogen (BUN) after 10 weeks of therapy.

I, Mrs. Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals declare that the information given in this schedule is current and correct. Australian Government

Signature

03/07/2024  
Date  
Department of Health  
and Aged Care



"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"

## Approved Product Information

Page 11 of 14

### 5.3 Preclinical safety data

#### Genotoxicity

Chromosome aberrations have been observed in patients being treated with Melphalan. Melphalan has been shown to cause chromatid and chromosome damage in human lymphocytes at a single dose of 20 mg IV (~10.6 mg/m<sup>2</sup>, comparable to a therapeutic dose of 16 mg/m<sup>2</sup>) and in rat bone marrow cells at a single intramuscular dose of 6 mg/m<sup>2</sup>. Melphalan also showed mutagenic effects on germ cells in male mice at 17.1-21.9 mg/m<sup>2</sup>

#### Carcinogenicity

"Secondary malignancies, including acute nonlymphocytic leukaemia, myeloproliferative syndrome, and carcinoma, have been reported in patients with cancer treated with alkylating agents (including melphalan). Some patients also received other chemotherapeutic agents or radiation therapy. Precise quantitation of the risk of myeloproliferative syndrome, or carcinoma is not possible. Melphalan, in common with other alkylating agents, has been reported to be leukaemogenic. There have been reports of acute leukaemia occurring after melphalan treatment for diseases such as amyloid, malignant melanoma, multiple myeloma, macroglobulinaemia, cold agglutinin syndrome and ovarian cancer. Published reports of leukaemia in patients who have received melphalan (and other alkylating agents) suggest that the risk of leukaemogenesis increases with chronicity of treatment and with cumulative dose.

A comparison of patients with ovarian cancer who received alkylating agents with those who did not showed that the use of alkylating agents, including melphalan, significantly increased the incidence of acute leukaemia.

The potential benefits from melphalan hydrochloride therapy must be weighed on an individual basis against the possible risk of the induction of a second malignancy.

Although adequate and well-controlled carcinogenicity studies have not been conducted in animals, there is clear evidence from animal studies that melphalan is carcinogenic. Intraperitoneal (IP) administration of melphalan in rats (5.4 or 10.8 mg/m<sup>2</sup>) and mice (2.25 or 4.5 mg/m<sup>2</sup>) three times per week for 6 months followed by a 12 months post-dose observation produced peritoneal sarcoma in rats, and lung tumors and lymphosarcomas (males) in mice. Lung tumours were also increased in two other studies in mice (total dose: 144 mg/m<sup>2</sup> dermal given as 10 injections over a period of 10 weeks; 3.2-51 mg/m<sup>2</sup> IP given as 12 injections over a period of 4 weeks) while in one of these studies (dermal), skin papillomas were increased although non-significantly"



I, Mrs.Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals declare that the information given in this schedule is current and correct. Australian Government

.....  
Signature

03/07/2024  
Date  
Department of Health  
and Aged Care

"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"

Approved Product Information

Page 12 of 14

**6 Pharmaceutical particulars**

**6.1 List of excipients**

Sodium citrate dihydrate

Propylene glycol

Ethanol

Water for injection to a total of 10 mL

**6.2 Incompatibilities**

MELPHA Injection is not compatible with infusion solutions containing dextrose and it is recommended that ONLY Sodium Chloride Intravenous Infusion 0.9% w/w be used

**6.3 Shelf life**

In Australia, information on the shelf life can be found on the public summary of the Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG). The expiry date can be found on the packaging.

**6.4 Special precautions for storage**

Store below 25°C.

Protect from light

**6.5 Nature and contents of container**

MELPHA for Injection is supplied in a carton containing one single-use clear glass vial of freeze-dried melphalan hydrochloride equivalent to 50 mg melphalan and one 10-mL clear glass vial of sterile diluent. AUST R: 287038

**6.6 Special precautions for disposal**

MELPHA Injection solution should be disposed in a manner appropriate for toxic chemicals, for example, high-temperature incineration.

**6.7 Physicochemical properties**

Melphalan hydrochloride, also known as L-phenylalanine mustard, phenylalanine mustard, L-PAM, or L-sarcosine, is a phenylalanine derivative of nitrogen mustard. Melphalan hydrochloride is a bifunctional alkylating agent that is active against selected human neoplastic diseases. It is known chemically as 4-[bis (2-chloroethyl) amino]-L-phenylalanine. The molecular formula is  $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2.HCl$  and the molecular weight is 341.67.

I, Mrs. Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals declare that the information given in this schedule is current and correct.

Australian Government

Signature

03/07/2024  
Date  
Department of Health  
and Aged Care

## SCHEDULE 4 TO CERTIFICATE OF A REGISTERED MEDICINE

"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"

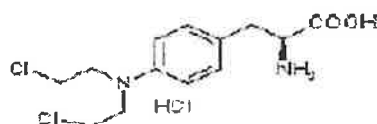
## Approved Product Information

Page 13 of 14

Melphalan is the active L-isomer of the compound and was first synthesised in 1953. Melphalan is practically insoluble in water and freely soluble in Methanol, soluble in Conc. HCl.

## Chemical structure

The structural formula is:



## CAS number

CAS: 3223-07-2

## 7 Medicine schedule (Poisons Standard)

S4 – Prescription only medicine

## 8 Sponsor

Emcure Pharmaceuticals Pty Ltd.

## Distributed by:

Luminarie Pty Ltd

Level 5 Nexus Building

4 Columbia Court, Baulkham Hills NSW 2153 Australia

Email: [info@luminarie.com.au](mailto:info@luminarie.com.au)

## 8 Date of first approval

15-3-2018

## 9 Date of revision

16-07-2019



I, Mrs. Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals declare that the information given in this schedule is current and correct. Australian Government

Department of Health  
Aged Care

03/07/2024

Date

Signature

24/0882

## SCHEDULE 4 TO CERTIFICATE OF A REGISTERED MEDICINE

"MELPHA melphalan (as hydrochloride) 50 mg powder for injection vial with diluent composite pack AUST R 287038"

Approved Product Information

Page 14 of 14

## Summary table of changes

Section Changed	Summary of new information

® MELPHA is a registered trade mark of Emcure all rights reserved.

I, Mrs.Kowsthubha Sai Panigrahi, Regulatory consultant for Emcure Pharmaceuticals  
declare that the information given in this schedule is current and correct.

Signature

03/07/2024  
DateDepartment of Health  
and Aged Care

# MELPHA 50 mg (Melfalan for Injection)



**1 NAME OF THE MEDICINE**  
Melfalan hydrochloride 50mg powder for injection

**2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**  
Each single-use vial contains melfalan hydrochloride equivalent to 50 mg melfalan and povidone.

For the full list of excipients, see Section 6.1 List of excipients

**3 PHARMACEUTICAL FORM**  
MELPHA for Injection is supplied as a sterile, no pyrogenic, freeze-dried powder

## 4 CLINICAL PARTICULARS

**4.1 THERAPEUTIC INDICATIONS**  
MELPHA Injection is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma for whom oral therapy is not appropriate

## 4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION

**Dosage:**  
MELPHA for Injection is reconstituted using the sterile diluent provided

MELPHA for Injection is administered intravenously. The usual IV dose is 16 mg/m<sup>2</sup>. The drug is administered as a single infusion over 15 to 20 minutes. MELPHA is administered at 2-week intervals for four doses, then, after adequate recovery from toxicity, at 4-week intervals. Available evidence suggests about one third to one half of the patients with multiple myeloma show a favourable response to the drug. Experience with oral melfalan suggests that repeated courses should be given since improvement may continue slowly over many months, and the maximum benefit may be missed if treatment is abandoned prematurely. Dose adjustment on the basis of blood cell counts at the nadir and day of treatment should be considered.

**Patients with renal impairment**  
Melfalan clearance, though variable, is decreased in patients with renal impairment. Dosage reduction of up to 50% should be considered in patients with moderate to severe renal impairment and subsequent dosage determined according to the degree of haematological suppression.

**Administration Precautions:**  
As with other toxic compounds, caution should be exercised in handling and preparing the solution of MELPHA. Appropriate guidelines for the handling of cytotoxic compounds should be consulted. Skin reactions associated with accidental exposure may occur. The use of disposable latex or PVC gloves, facemask, protective goggles and a disposable apron is recommended. If the solution of MELPHA contacts the skin or mucosa, immediately wash the skin or mucosa thoroughly with soap and cold water. In such instances it may be prudent to seek medical advice.

In case of contact with eyes, IMMEDIATE irrigation with sodium chloride eyewash should be carried out and medical attention sought without delay. If sodium chloride solution is not available, large volumes of water may be used.

Any spillage should be dealt with immediately (by personnel wearing suitable protective clothing), by mopping with damp, disposable paper towels which are placed in a high-risk waste disposal bag. Contaminated surfaces should be washed with copious quantities of water.

## Preparation for Administration/Stability:

Preparation for Administration/Stability:

1. MELPHA for Injection must be reconstituted AT ROOM TEMPERATURE by rapidly injecting 10 mL of the supplied diluent directly into the vial of lyophilized powder using a sterile needle (21 gauge or larger needle gauge) and syringe. Immediately shake vial vigorously (for approximately 5 minutes) until a clear solution is obtained. This provides a 5-mg/mL solution of melfalan and has a pH of approximately 6.5. Rapid addition of the diluent, as a single quantity,

Continued at top of next column

followed by immediate vigorous shaking is important for proper dissolution.

2. Immediately dilute the dose to be administered in 0.9% Sodium Chloride Injection to a concentration not greater than 0.45 mg/mL.

3. Administer the diluted product over a minimum of 15 minutes.

4. Complete administration within 60 minutes of reconstitution. Parenteral drug products should be visually inspected for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. If either occurs, do not use this product.

The time between reconstitution/dilution and administration of MELPHA should be kept to a minimum because reconstituted and diluted solutions of MELPHA are unstable. Over a short time as 30 minutes, a citrate derivative of melfalan has been detected in reconstituted material from the reaction of MELPHA with Sterile Diluent for MELPHA. Upon further dilution with saline, nearly 1% label strength of melfalan hydrolyses every 10 minutes.

A precipitate forms if the reconstituted solution is stored at 5°C. DO NOT REFRIGERATE THE RECONSTITUTED PRODUCT. MELPHA Injection contains no antimicrobial agent. It is for single use in one patient only. Any unused solution should be discarded (see 6.6 SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL).

## 4.3 CONTRAINDICATIONS

MELPHA should not be used in patients whose disease has demonstrated prior resistance to this agent. Patients who have demonstrated hypersensitivity to melfalan should not be given the drug.

## 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

### Identified precautions

Melfalan hydrochloride should be administered in carefully adjusted dosage under the direction of physicians experienced in the use of cytotoxic agents.

Immunisation using a live organism vaccine has the potential to cause infection in immunocompromised hosts. Therefore, immunisations with live organism vaccines are not recommended.

Severe bone marrow suppression with resulting infection or bleeding may occur. Since melfalan hydrochloride is a potent myelosuppressive agent, it is essential that careful attention should be paid to the monitoring of blood counts to avoid the possibility of excessive myelosuppression and the risk of irreversible bone marrow aplasia. Therefore, the following tests should be performed at the start of therapy and prior to each subsequent dose of melfalan hydrochloride: platelet count, haemoglobin, white blood cell count, and differential. Thrombocytopenia and/or leucopenia are indications to withhold further therapy until the blood counts have sufficiently recovered. Frequent blood counts are essential to determine optimal dosage and to avoid toxicity. Dose adjustment on the basis of blood counts at the nadir and day of treatment should be considered. See 4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION.

Blood counts may continue to fall after treatment is stopped, so at the first sign of an abnormally large fall in leucocyte or platelet counts, treatment should be temporarily interrupted. Controlled trials comparing intravenous (IV) to oral melfalan have shown more myelosuppression with the IV formulation. Melfalan hydrochloride should be used with extreme caution in patients whose bone marrow reserve may have been compromised by prior irradiation or chemotherapy or whose marrow function is recovering from previous cytotoxic therapy.

Hypersensitivity reactions including anaphylaxis have occurred in approximately 2% of patients who received the IV formulation. See 4.8 ADVERSE EFFECTS (UNDESIRABLE EFFECTS). These reactions usually occur after multiple courses of treatment. Treatment is symptomatic. The infusion should be terminated immediately, followed by the administration of volume expanders, pressor agents,

Continued at top of next column

corticosteroids, or antihistamines at the discretion of the physician. If a hypersensitivity reaction occurs, IV or oral melfalan should not be readministered since hypersensitivity reactions have also been reported with oral melfalan.

Melfalan hydrochloride may cause local tissue damage should extravasation occur, and consequently it should not be administered by direct injection into a peripheral vein.

In all instances where the use of melfalan hydrochloride Injection is considered for chemotherapy, the physician must evaluate the need and usefulness of the drug against the risk of adverse events.

### Use in renal impairment

Melfalan clearance may be reduced in patients with renal impairment, who may also have uraemic bone marrow suppression. Dosage reduction may therefore be necessary (see 4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION), and these patients should be closely observed. In one trial, increased bone marrow suppression was observed in patients with BUN levels  $\geq 20$  mg/dL ( $\geq 0.71$  mmol/L). A 50% reduction in the IV melfalan dose decreased the incidence of severe bone marrow suppression in the latter portion of this study.

### Use in the elderly

Clinical experience with melfalan has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

### Paediatric use

Safety and efficacy in children have not been established.

### Effects on laboratory tests

Periodic complete blood counts with differentials should be performed during the course of treatment with MELPHA. At least one determination should be obtained prior to each dose. Patients should be observed closely for consequences of bone marrow suppression, which include severe infections, bleeding, and symptomatic anaemia.

## 4.5 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS

### Cyclosporin:

Impaired renal function has been described in bone marrow transplant patients who were conditioned with high-dose intravenous melfalan and who subsequently received cyclosporin to prevent graft-versus-host disease.

**Cisplatin/Carmustine:**  
Cisplatin may affect melfalan kinetics by inducing renal dysfunction and subsequently altering melfalan clearance. IV melfalan may also reduce the threshold for Carmustine lung toxicity.

### Nalidixic acid:

When nalidixic acid and IV melfalan are given simultaneously, the incidence of severe haemorrhagic necrotic enterocolitis has been reported to increase in paediatric patients.

### Vaccines:

Vaccinations with live organism vaccines are not recommended in immunocompromised individuals. See 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE.

## 4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

### Effects on fertility

Melfalan causes suppression of ovarian function in premenopausal women, resulting in amenorrhoea in a significant number of patients. Reversible and irreversible testicular suppression have also been reported.

No fertility studies have been conducted in animals. However, there is evidence from some animal studies that melfalan can have an adverse effect on spermatogenesis. Therefore, it is possible that melfalan may cause temporary or permanent sterility in male patients.

### Use in pregnancy

In view of its mutagenic properties and structural similarity to known teratogenic compounds, it is possible that melfalan could cause congenital defects in the offspring of patients treated with the drug.

Melfalan may cause foetal harm when administered to a pregnant woman.

As with all cytotoxic chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be practised when

Continued at top of next column

either partner is receiving melfalan hydrochloride.

The use of melfalan hydrochloride should be avoided whenever possible during pregnancy, particularly during the first trimester. In any individual case the potential hazard to the foetus must be balanced against the expected benefit to the mother. Although adequate animal studies have not been conducted with IV melfalan, oral and IV melfalan has been shown to be teratogenic and embryogenic in animal studies. A single dose of 5 mg/kg IP (30 mg/m<sup>2</sup>) given on day 6 or day 9 of gestation in the rat was embryolethal and teratogenic, and a single dose of 3 mg/kg IP (18 mg/m<sup>2</sup>) was teratogenic when administered on day 6. Malformations resulting from melfalan administration included alterations of the brain (underdevelopment, deformation, meningocele and encephalocele) and eye (anophthalmia and microphthalmos), reduction of the mandible and tail, as well as exomphaly (umbilical hernia).

In a repeat-dose embryotoxicity study in rats, (0.33, 1 and 3 mg/kg/day PO on gestation days 7-17; total doses: 22, 66 and 198 mg/m<sup>2</sup> PO, respectively; cf. clinical dose of 16 mg/m<sup>2</sup> IV), all doses were maternotoxic (reduced weight gain, and mortality occurred at the high dose). Intrauterine deaths, reduced foetal and pup weights and pup weight gain over the lactation period were seen in the mid and high dose groups but pup survival over the lactation period was reduced at all doses. Melfalan showed a reduction in ossification at  $\geq 1$  mg/kg/day and an increased incidence of rib anomalies and impairment of pup development (delayed eruption of incisors, significantly different open-field behaviour) at the high dose.

No animal studies have been conducted to investigate the peri- and post-natal effects of melfalan.

### Use in lactation.

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Mothers receiving melfalan hydrochloride should not breast-feed.

## 4.7 EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

No studies have been conducted on the effects on the ability to operate machines. However, the possibility will have to be taken into consideration, that the alcohol quantity in these pharmaceutical medicinal product can impair the competency to drive and the ability to operate machines

## 4.8 ADVERSE EFFECTS (UNDESIRABLE EFFECTS)

The following information on adverse reactions is based on data from both oral and IV administration of melfalan as a single agent, using several different dose schedules for treatment of a wide variety of malignancies.

### Haematology:

The most common side effect is bone marrow suppression, leading to leucopenia, thrombocytopenia and anaemia. White blood cell count and platelet count nadirs usually occur 2 to 3 weeks after treatment, with recovery in 4 to 5 weeks after treatment. Irreversible bone marrow failure has been reported. Acute leukaemia has also been reported (See Carcinogenicity).

### Gastrointestinal:

Gastrointestinal disturbances such as nausea, vomiting and diarrhoea are very common. At high doses of melfalan, stomatitis is very common and rare at conventional doses. The incidence of diarrhoea, vomiting and stomatitis becomes the dose limiting toxicity in patients given high IV doses of melfalan in association with haemopoietic stem cell rescue. Cyclophosphamide pre-treatment appears to reduce the severity of gastrointestinal damage induced by high-dose melfalan and the literature should be consulted for details. Oral ulceration occurs infrequently. Hepatic toxicity, including veno-occlusive disease, has been reported.

### Hypersensitivity:

Acute hypersensitivity reactions including anaphylaxis were reported in 2.4% of 425 patients receiving melfalan for injection for myeloma (see 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE). These reactions were characterised by urticaria, pruritus, skin rashes, oedema, and in some patients, tachycardia, bronchospasm, dyspnoea, and hypotension. These patients appeared to respond to antihistamine and corticosteroid therapy. If a hypersensitivity reaction occurs, IV or oral melfalan should not be readministered since hypersensitivity reactions have also been reported with oral melfalan. Cardiac arrest has also been reported rarely in association with such events.

Front

Product Name	MELPHA (Melfalan for Injection)	Sap code :	S10310784AU01	Reference Artwork	S10310519IN02
Packaging Material	Pack Insert AW	Reason of change :	New Mfg. Location	Proof 1	08.03.2024
Size : Foll Width		Country :	AUNZ		
Size : Foll Repeat Length		Pack Size :			
Size : Strlp Size		Barcode No. :			
Size : PI - Open Size	L 260 x H 285 mm	Pharmacode :	416		
Size : Carton/Label		No. of colours :	1		
PH Style/Type :		Min. Font Size :	7		
Remark (if any) :				Developed For :	Emcure - Sanand Ms. Bijal Patel

Black (100%, 80%, 65%, 40%, 20%)

**Miscellaneous:**

Other reported adverse reactions include skin hypersensitivity, skin ulceration at injection site, skin necrosis rarely requiring skin grafting, maculopapular rashes, pruritus, vasculitis, allergic reaction, and interstitial pneumonitis. A subjective and transient sensation of warmth and/or tingling is very common.

Hepatic disorders ranging from abnormal liver function tests to clinical manifestations such as hepatitis and jaundice have been reported. Veno-occlusive disease has been reported in association with these cases.

There have been case reports of interstitial pneumonitis and pulmonary fibrosis. There have also been case reports of fatal pulmonary fibrosis and haemolytic anaemia occurring after melphalan treatment.

Allopica is very common at high doses and common at conventional doses.

Temporary significant elevation of the blood urea has been seen in the early stages of melphalan therapy in myeloma patients with renal damage.

Muscular atrophy, muscle fibrosis, myalgia and increases in blood creatine phosphokinase are very commonly observed following isolated limb perfusion, while compartment syndrome is commonly observed. The incidence of muscle necrosis and rhabdomyolysis are not known in this setting.

Reporting suspected adverse reactions after registration of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit-risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions at <http://www.tga.gov.au/reporting-problems>.

**4.9 OVERDOSE****Symptoms and Signs:**

Overdoses resulting in death have been reported. Overdoses, including doses up to 290 mg/m<sup>2</sup>, have produced the following symptoms: severe nausea and vomiting, decreased consciousness, convulsions, muscular paralysis, and cholinergic effects. Damage to the gastrointestinal lining may also ensue. Severe mucositis, stomatitis, colitis, diarrhoea, and haemorrhage of the gastrointestinal tract occur at high doses (>100 mg/m<sup>2</sup>). Elevations in liver enzymes and veno-occlusive disease occur infrequently. Significant hyponatraemia caused by an associated inappropriate secretion of antidiuretic hormone (ADH) syndrome has been observed. Nephrotoxicity and adult respiratory distress syndrome have been reported rarely.

**Treatment:**

The principal toxic effect is bone marrow suppression, leading to leucopenia, thrombocytopenia and anaemia. Haematologic parameters should be closely followed for at least 4 weeks following overdosage until there is evidence of recovery. An uncontrolled study suggests that administration of autologous bone marrow or haematopoietic growth factors (ie. filgrastim) may shorten the period of pancytopenia. General supportive measures together with appropriate blood and platelet transfusions and antibiotics should be instituted as deemed necessary by the physician. This drug is not removed from plasma to any significant degree by haemodialysis or haemoperfusion. A paediatric patient survived a 254-mg/m<sup>2</sup> overdose treated with standard supportive care.

For information on the management of overdose, contact the Poison Information Centre on 131126 (Australia).

**5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES****5.1 PHARMACODYNAMIC PROPERTIES****Mechanism of action**

Cytotoxic and alkylating agent

Melphalan is a bifunctional alkylating agent. Formation of carbonium intermediates from each of the two bis-2-chloroethyl groups enables alkylation through covalent binding with the 7'-nitrogen of guanine on DNA, cross-linking two DNA strands and thereby preventing cell replication. Like other bifunctional alkylating agents, it is active against both resting and rapidly dividing tumour cells.

**Clinical trials**

A randomised trial compared prednisone plus IV melphalan to prednisone plus oral melphalan in the treatment of myeloma. As discussed below, overall response rates at week 22 were comparable;

however, because of changes in trial design, conclusions as to the relative activity of the two formulations after week 22 are impossible to make. Both arms received oral prednisone starting at 0.8 mg/kg per day with doses tapered over 6 weeks. Melphalan doses in each arm were:

Arm 1 Oral melphalan 0.15 mg/kg per day x 7 followed by 0.05 mg/kg per day when WBC began to rise.

Arm 2 IV melphalan 16 mg/m<sup>2</sup> once every 2 weeks x 4 (over 6 weeks) followed by the same dose every 4 weeks.

Doses of melphalan were adjusted according to the following criteria:

**TABLE 1: CRITERIA FOR DOSAGE ADJUSTMENT IN A RANDOMISED CLINICAL TRIAL**

WBC/mm <sup>3</sup>	Platelets	Percent of Full Dose
≥4000	≥100,000	100
≥3000	≥75,000	75
≥2000	≥50,000	50
<2000	<50,000	0

One hundred and seven patients were randomised to the oral melphalan arm and 203 patients to the IV melphalan arm. More patients had a poor-risk classification (58% versus 44%) and high tumour load (51% versus 34%) on the oral compared to the IV arm (P<0.04). Response rates at week 22 are shown in the following table:

**Table 2: Response Rates at Week 22**

Initial Arm	Evaluable Patients	Responders n (%)	P
Oral melphalan	100	44 (44%)	P>0.2
IV melphalan	195	74 (38%)	

Because of changes in protocol design after week 22, other efficacy parameters such as response duration and survival cannot be compared.

Severe myelotoxicity (WBC <1000 and/or platelets <25,000) was more common in the IV melphalan arm (28%) than in the oral melphalan arm (11%).

An association was noted between poor renal function and myelosuppression; consequently, an amendment to the protocol required a 50% reduction in IV melphalan dose if the BUN was ≥30 mg/dL (≥10.71 mmol/L). The rate of severe leucopenia in the IV arm in the patients with BUN over 30 mg/dL (≥10.71 mmol/L) decreased from 50% (8/16) before protocol amendment to 11% (3/28) (P = 0.01) after the amendment.

Before the dosing amendment, there was a 10% (8/77) incidence of drug-related death in the IV arm. After the dosing amendment, this incidence was 3% (3/108). This compares to an overall 1% (1/100) incidence of drug-related death in the oral arm.

**5.2 PHARMACOKINETIC PROPERTIES****Absorption**

The pharmacokinetics of melphalan after IV administration has been extensively studied in adult patients. Following injection, drug plasma concentrations declined rapidly in a biexponential manner with distribution phase and terminal elimination phase half-lives of approximately 10 and 75 minutes, respectively. Estimates of average total body clearance varied among studies, but typical values of approximately 7 to 9 mL/min per kg (250 to 325 mL/min per m<sup>2</sup>) were observed. One study has reported that on repeat dosing of 0.5 mg/kg every 6 weeks, the clearance of melphalan decreased from 8.1 mL/min per kg after the first course, to 5.5 mL/min per kg after the third course. Mean (±SD) peak melphalan plasma concentrations in myeloma patients given IV melphalan at doses of 10 or 20 mg/m<sup>2</sup> were 1.2 ± 0.4 and 2.8 ± 1.9 µg/mL, respectively.

**Distribution**

The steady-state volume of distribution of melphalan is 0.5 L/kg. Penetration into cerebrospinal fluid (CSF) is low. The extent of melphalan binding to plasma proteins ranges from 60% to 80%. Serum albumin is the major binding protein, while α1-acid glycoprotein appears to account for about 20% of the plasma protein binding. Approximately 30% of the drug is (covalently) irreversibly bound to plasma proteins. Interactions with immunoglobulins have been found to be negligible.

**Metabolism**

Melphalan is metabolised primarily by chemical hydrolysis to monohydroxymelphalan and

dihydroxymelphalan. Aside from these hydrolysis products, no other melphalan metabolites have been observed in humans.

**Excretion**

Melphalan is eliminated from plasma. Although the contribution of renal elimination to melphalan clearance appears to be low, one study noted an increase in the occurrence of severe leucopenia in patients with elevated blood urea nitrogen (BUN) after 10 weeks of therapy.

**5.3 PRECLINICAL SAFETY DATA****GENOTOXICITY**

Chromosome aberrations have been observed in patients being treated with Melphalan. Melphalan has been shown to cause chromatid and chromosome damage in human lymphocytes at a single dose of 20 mg IV (<10.6 mg/m<sup>2</sup>), comparable to a therapeutic dose of 16 mg/m<sup>2</sup> and in rat bone marrow cells at a single intramuscular dose of 5 mg/m<sup>2</sup>. Melphalan also showed mutagenic effects on germ cells in male mice at 17.1-21.9 mg/m<sup>2</sup>.

**Carcinogenicity**

\*Secondary malignancies, including acute nonlymphocytic leukaemia, myeloproliferative syndrome, and carcinoma, have been reported in patients with cancer treated with alkylating agents (including melphalan). Some patients also received other chemotherapeutic agents or radiation therapy. Precise quantitation of the risk of myeloproliferative syndrome, or carcinoma is not possible. Melphalan, in common with other alkylating agents, has been reported to be leukaemogenic. There have been reports of acute leukaemia occurring after melphalan treatment for diseases such as amyloid, malignant melanoma, multiple myeloma, macroglobulinaemia, cold agglutinin syndrome and ovarian cancer. Published reports of leukaemia in patients who have received melphalan (and other alkylating agents) suggest that the risk of leukaemogenesis increases with chronicity of treatment and with cumulative dose.

A comparison of patients with ovarian cancer who received alkylating agents with those who did not showed that the use of alkylating agents, including melphalan, significantly increased the incidence of acute leukaemia.

The potential benefits from melphalan hydrochloride therapy must be weighed on an individual basis against the possible risk of the induction of a second malignancy.

Although adequate and well-controlled carcinogenicity studies have not been conducted in animals, there is clear evidence from animal studies that melphalan is carcinogenic. Intraperitoneal (IP) administration of melphalan in rats (5.4 or 10.8 mg/m<sup>2</sup>) and mice (2.25 or 4.5 mg/m<sup>2</sup>) three times per week for 6 months followed by a 12 months post-dose observation produced peritoneal sarcoma in rats, and lung tumours and lymphosarcomas (males) in mice. Lung tumours were also increased in two other studies in mice (total dose: 144 mg/m<sup>2</sup> dermal given as 10 injections over a period of 10 weeks; 3.2-51 mg/m<sup>2</sup> IP given as 12 injections over a period of 4 weeks) while in one of these studies (dermal), skin papillomas were increased although non-significantly.

**6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS****6.1 LIST OF EXCIPIENTS**

Sodium citrate dihydrate  
Polyethylene glycol  
Ethanol  
Water for injection to a total of 10 mL

**6.2 Incompatibilities**

MELPHA Injection is not compatible with infusion solutions containing dextrose and it is recommended that ONLY Sodium Chloride Intravenous Infusion 0.9% w/w be used.

**6.3 SHELF LIFE**

In Australia, information on the shelf life can be found on the public summary of the Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG). The expiry date can be found on the packaging.

**6.4 SPECIAL PRECAUTIONS FOR STORAGE**

Store below 25°C.  
Protect from light

Continued at top of next column

Emcure Pharmaceuticals Pty Ltd.

**6.5 NATURE AND CONTENTS OF CONTAINER**  
MELPHA for Injection is supplied in a carton containing one single-use clear glass vial of freeze-dried melphalan hydrochloride equivalent to 50 mg melphalan and one 10-mL clear glass vial of sterile diluent - AUST R 287038

**6.6 SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL**

MELPHA Injection solution should be disposed in a manner appropriate for toxic chemicals, for example, high-temperature incineration.

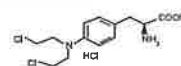
**6.7 PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES**

Melphalan hydrochloride, also known as L-phenylalanine mustard, phenylalanine mustard, L-PAM, or L-sarcosine, is a phenylalanine derivative of nitrogen mustard. Melphalan hydrochloride is a bifunctional alkylating agent that is active against selected human neoplastic diseases. It is known chemically as 4-[bis (2-chloroethyl) amino]-L-phenylalanine. The molecular formula is C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl and the molecular weight is 341.67.

Melphalan is the active L-isomer of the compound and was first synthesised in 1953. Melphalan is practically insoluble in water and freely soluble in Methanol, soluble in Conc. HCl.

**Chemical structure**

The structural formula is:



CAS number  
CAS: 3223-07-2

**7 MEDICINE SCHEDULE (POISONS STANDARD)**

S4 - Prescription only medicine

**8 SPONSOR**

**Australia**  
Sponsor: Emcure Pharmaceuticals Pty Ltd.  
Distributed by: Luminaire Pty Ltd  
Baulkham Hills NSW 2153  
info@luminaire.com.au

**New Zealand**  
Sponsor & Distributor:  
Luminaire Group Limited  
25 Oliver Road, Eastern Beach,  
Auckland, 2012, New Zealand  
info@luminaire.com.au

**9 DATE OF FIRST APPROVAL**

15-3-2018

**10 DATE OF REVISION**

16-7-2019

416



510310784AU01

Continued at top of next column

Continued at top of next column

Back

Product Name	MELPHA (Melphalan for Injection)	Sap code :	510310784AU01	Reference Artwork	510310619IN02
Packaging Material	Pack Insert A/W	Reason of change :	New, Mfg. Location	Proof 1	08.03.2024
Size : Foll Width	_____	Country :	AUNZ		
Size : Foll Repeat Length	_____	Pack Size :	_____		
Size : Strp Size	_____	Barcode No. :	_____		
Size : Pl - Open Size	L 260 x H 285 mm	Pharmacode :	416		
Size : Carton Label	_____	No. of colours :	1		
PM Style/Type :	_____	Min. Font Size :	7		
Remark (If any) :	_____			Developed For :	Emcure - Sanand Ms. Bijal Patel

Black (100%, 80%, 65%, 40%, 20%)

