

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PHELINUN 50 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
PHELINUN 200 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

PHELINUN 50 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 50 mg melphalan (som melphalanhydrochlorid).

Efter rekonstitution med 10 ml solvens er opløsningens slutkoncentration 5 mg/ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Efter rekonstitution indeholder 1 hætteglas 0,68 mmol (15,63 mg) natrium, 400 mg ethanol og 6,2 g propylenglycol.

PHELINUN 200 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 200 mg melphalan (som melphalanhydrochlorid).

Efter rekonstitution med 40 ml solvens er opløsningens slutkoncentration 5 mg/ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Efter rekonstitution indeholder 1 hætteglas 2,72 mmol (62,52 mg) natrium, 1,6 g ethanol og 24,9 g propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pulver: hvidt til bleggult frysetørret pulver eller kompakt masse.
Solvens: klar, farveløs opløsning.

Den rekonstituerede opløsning har en pH-værdi på 6,0-7,0 og en osmolalitet på 75 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Højddosis-PHELINUN alene eller i kombination med andre cytotoksiske lægemidler og/eller helkropsstråling er indiceret til behandling af:

- myelomatose
- malignt lymfom (Hodgkins, non-Hodgkins lymfom)
- akut lymfatisk og myeloid leukæmi
- neuroblastom hos børn

- ovariecancer
- adenokarcinom udgået fra mamma.

PHELINUN i kombination med andre cytotoksiske lægemidler er indiceret som konditioneringsbehandling med reduceret intensitet (RIC) forud for allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (allo-HSCT) ved maligne hæmatologiske sygdomme hos voksne.

PHELINUN i kombination med andre cytotoksiske lægemidler er indiceret som konditioneringsregime forud for allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation ved hæmatologiske sygdomme i den pædiatriske population, herunder som:

- Myeloablative konditioneringsbehandling (MAC-behandling) ved maligne hæmatologiske sygdomme
- RIC-behandling ved godartede hæmatologiske sygdomme.

4.2 Dosering og administration

Administration af PHELINUN skal ske under overvågning fra en læge med erfaring i brug af kemoterapeutiske lægemidler og konditioneringsbehandling forud for hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Dosering

Voksne

Myelomatose, malignt lymfom (Hodgkins, non-Hodgkins lymfom), akut lymfatisk og myeloid leukæmi (ALL og AML), ovariecancer og mamma-adenokarcinom (højdosering)

Dosisregimet er som følger: én dosis på 100-200 mg/m² legemsoverflade (ca. 2,5-5,0 mg/kg legemsvægt). Dosen kan fordeles ligeligt over 2 eller 3 på hinanden følgende dage. Autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation er nødvendig efter doser på over 140 mg/m² legemsoverflade.

Maligne hæmatologiske sygdomme inden allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Den anbefalede dosis er 140 mg/m² som en enkelt daglig infusion eller 70 mg/m² én gang dagligt to dage i træk.

Pædiatrisk population

Akut lymfatisk og myeloid leukæmi (højdosering)

Dosisregimet er som følger: én dosis på 100-200 mg/m² legemsoverflade (ca. 2,5-5,0 mg/kg legemsvægt). Dosen kan fordeles ligeligt over 2 eller 3 på hinanden følgende dage. Autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation er nødvendig efter doser på over 140 mg/m² legemsoverflade.

Neuroblastom hos børn

Den anbefalede dosis til konsolidering af et respons opnået ved en konventionel behandling er én enkeltdosis på 100-240 mg/m² legemsoverflade (indimellem ligeligt fordelt over 3 på hinanden følgende dage) sammen med autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Infusionen anvendes enten alene eller i kombination med strålebehandling og/eller andre cytotoksiske lægemidler.

Hæmatologiske sygdomme inden allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Den anbefalede dosis er som følger:

- Maligne hæmatologiske sygdomme: 140 mg/m² som en enkelt daglig infusion
- Non-maligne hæmatologiske sygdomme: 140 mg/m² som en enkelt daglig infusion eller 70 mg/m² én gang dagligt to dage i træk.

Tromboemboliske komplikationer

Tromboprofylakse skal som minimum administreres under de første 5 måneders behandling, navnlig hos patienter med forhøjet risiko for trombose. Beslutningen om antitrombotiske profylakseforanstaltninger skal tages efter nøje vurdering af de underliggende risici hos den enkelte patient (se pkt. 4.4 og 4.8).

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger ingen dosisanbefaling for administration af PHELINUN til ældre.

Konventionelle doser melphalan anvendes imidlertid hyppigt hos ældre.

Erfaringen med brug af højdosis melphalan hos ældre patienter er begrænset. Man bør derfor sørge for at sikre tilstrækkelig performancestatus og organfunktion inden brug af højdosis melphalan hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Doseringen bør justeres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Melphalans clearance kan, selvom den er variabel, være reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Højdosis melphalan sammen med hæmatopoietisk stamcellestøtte har været anvendt med gode resultater, endda hos dialyseafhængige patienter med terminalt nyresvigt.

Som en vejledning hvad angår behandling med melphalan uden hæmatopoietisk stamcellestøtte hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 til 50 ml/min), er en dosisreduktion på 50 % normal. Højdosis melphalan (over 140 mg/m²) uden hæmatopoietisk stamcellestøtte bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Hvad angår høje doser intravenøst melphalan (100-240 mg/m² legemsoverflade), afhænger behovet for dosisreduktion af nyreinsufficiensens sværhedsgrad og det terapeutiske behov samt af, om hæmatopoietiske stamceller geninfunderes.

Melphalan injektion bør administreres i doser på over 140 mg/m² med hæmatopoietisk stamcellestøtte.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med let nedsat leverfunktion, og der er utilstrækkelige data hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Administration

Det anbefales at sikre tilstrækkelig hydrering af patienter og forceret diurese og profylaktisk administration af antiinfektiva (bakterielle, fungale, virale) (se pkt. 4.4).

Forudgående behandling med cyclophosphamid forekommer at reducere sværhedsgraden af gastrointestinal skade forårsaget af højdosis PHELINUN, og der bør søges yderligere oplysninger i litteraturen (se pkt. 4.8).

Anvendelse af profylakseforanstaltninger såsom administration af antiinfektiva kan være nyttig (se pkt. 4.8).

Forekomsten af *graft versus host*-sygdom kan forhindres ved brug af immunsupprimerende behandling efter hæmatopoietisk stamcelletransplantation som profylakse (se pkt. 4.8).

PHELINUN er kun til intravenøs anvendelse.

Der kan være en risiko for ekstravasation, når PHELINUN administreres i perifere vener. I tilfælde af ekstravasation skal administrationen standses øjeblikkeligt, og et centralt venekateter skal benyttes.

Ved indgivelse af højdosis, med eller uden transplantation, anbefales det at administrere den fortyndede opløsning via et centralt venekateter for at undgå ekstravasation.

Det anbefales, at PHELINUN som koncentrat (5 mg/ml) injiceres langsomt i porten til en hurtigtløbende infusionsopløsning.

Hvis langsom injektion af koncentratet (5 mg/ml) i en hurtigtløbende infusionsopløsning ikke er egnet, kan PHELINUN administreres yderligere fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i en "langsomtløbende" opløsning i en infusionspose. Den samlede tid fra klargøring af opløsningen til afslutningen af infusionen bør ikke overskride 1 time og 30 minutter. Ved yderligere fortynding i en infusionsopløsning har PHELINUN nedsat stabilitet, og nedbrydningshastigheden øges hurtigt i takt med temperaturstigningen.

Det anbefales at lade infusionen løbe ved en temperatur på under 25 °C.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Klargøringen af injicerbare cytotoxiske opløsninger skal udføres af kvalificerede sundhedspersoner med viden om håndtering af alkylende stoffer og under forhold, der sikrer miljøets beskyttelse og sundhedspersonens sikkerhed.

Udskillelsesprodukter og opkast skal håndteres med forsigtighed. Gravide sundhedspersoner bør advares mod at håndtere PHELINUN.

Hvis PHELINUN ved et uheld kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe.

Hvis lægemidlet ved et uheld kommer i kontakt med øjne eller slimhinder, skal der skylles med rigeligt vand.

Det bør undgås at indånde lægemidlet.

Lægemiddelrester samt alle materialer, der har været brugt til rekonstitution og administration, skal bortskaffes i henhold til standardprocedurer for cytotoxiske lægemidler under iagttagelse af lokale krav vedrørende bortskaffelse af farligt affald.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (kun hvad angår behandling inden hæmatopoietisk stamcelletransplantation) og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Melphalan kan forårsage lokal vævsskade. Hvis der forekommer ekstravasation, bør lægemidlet ikke administreres ved direkte injektion i en perifer vene (se pkt. 4.2).

Hepatisk veneokklusiv sygdom er en alvorlig komplikation, der kan forekomme ved behandling med melphalan.

Overvågning

Da melphalan er et potent myelosuppressivt stof, er det vigtigt at være meget opmærksom på at overvåge blodtallet for at undgå for kraftig myelosuppression og risikoen for irreversibel knoglemarvsaplasti eller irreversibel knoglemarvinsufficiens.

Blodtallet kan fortsætte med at falde efter seponering af behandlingen. Derfor bør behandlingen afbrydes midlertidigt ved det første tegn på et unormalt kraftigt fald i leukocytter eller svær trombocytopeni.

Hos patienter, der har gennemgået nylig strålebehandling eller kemoterapi, bør PHELINUN anvendes med forsigtighed i betragtning af den øgede knoglemarvstoksicitet.

Det anbefales at sikre tilstrækkelig hydrering og forceret diurese hos patienten samt profylaktisk administration af antiinfektiva (bakterielle, fungale og virale). Administration af blodprodukter bør om nødvendigt overvejes.

Det anbefales at overvåge generel status og nyrestatus hos patienter, der får højdosis PHELINUN.

Forekomsten af diarré, opkastning og stomatitis er den dosisbegrænsende toksicitet hos patienter, der får høje doser intravenøst PHELINUN i forbindelse med autolog knoglemarvstransplantation. Forudgående behandling med cyclophosphamid synes at reducere sværhedsgraden af de gastrointestinale skader, der ses ved højdosis PHELINUN, og litteraturen bør konsulteres for nærmere oplysninger.

Mutagenicitet

Melphalan er mutagent hos dyr, og der er set kromosomafvigelser hos patienter i behandling med lægemidlet.

Karcinogenicitet

Akut myeloid leukæmi (AML) og myelodysplastiske syndromer.

Det fremgår af rapporter, at melphalan er leukæmogent (akut leukæmi og myelodysplastiske syndromer). Der er rapporteret om forekomst af akut leukæmi efter melphalan-behandling af sygdomme som amyloidose, malignt melanom, myelomatose, makroglobulinæmi, kuldeagglutinationsyndrom og ovariecancer.

Den leukæmogene risiko skal afvejes mod den potentielle terapeutiske fordel, når anvendelse af melphalan overvejes, navnlig ved brug i kombination med thalidomid eller lenalidomid og prednison, da det er fastslået, at disse kombinationer øger den leukæmogene risiko. Før, under og efter behandling skal lægen undersøge patienten med de sædvanlige kontroller for at opdage eventuel cancer tidligt og om nødvendigt påbegynde behandling.

Solide tumorer

Brug af alkyliserende stoffer har været forbundet med udvikling af sekundær primær malignitet. Det er navnlig ved anvendelse af melphalan i kombination med lenalidomid og prednison, og i mindre omfang i kombination med thalidomid og prednison, at det har været forbundet med en øget risiko for solid sekundær primær malignitet hos ældre patienter med nydiagnosticeret myelomatose.

Tromboemboliske komplikationer

Anvendelse af melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid eller dexamethason har været forbundet med en øget risiko for tromboemboliske komplikationer. Antitrombotiske profylakseforanstaltninger skal navnlig overvejes hos patienter med øgede risikofaktorer for trombose (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hvis der opstår tromboemboliske komplikationer hos patienten, skal behandlingen standses, idet der skal igangsættes gængs antikoagulationsbehandling skal påbegyndes. Så snart patienten er stabiliseret af antikoagulationsbehandlingen, og komplikationerne i forbindelse med den tromboemboliske hændelse er under kontrol, kan melphalan anvendes i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison, eller dexamethason kan genoptages i den oprindelige dosis baseret på vurderingen af risici og fordele. Patienten skal fortsætte antikoagulationsbehandlingen under behandlingen med melphalan.

Nedsat nyrefunktion

Da der hos patienter med nedsat nyrefunktion kan ses udtalt knoglemarvsdepression, bør disse patienter overvåges nøje.

Melphalan-clearance kan være reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion, hos hvem der også kan ses uræmisk knoglemarvsdepression. Det kan derfor være nødvendigt at reducere dosis, og disse patienter bør kontrolleres nøje (se pkt. 4.2 og 4.8).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen ved melphalan efterfulgt af allo-HSCT hos børn under 2 år med AML er ikke klarlagt, da dataene for sikkerhed og samlet overlevelse (OS) ikke er rapporteret separat for denne aldersgruppe (se pkt. 4.8 og 5.1).

Sikkerheden og virkningen ved melphalan som led i konditioneringsregimet forud for allo-HSCT hos børn under 2 år med ALL er ikke klarlagt.

Melphalan bør ikke anvendes hos unge over 12 år med AML som konditioneringsbehandling efterfulgt af allo-HSCT på grund af en øget forekomst af transplantationsrelateret dødelighed (se pkt. 5.1).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Ethanol

PHELINUN 50 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 0,4 g alkohol (ethanol) i hvert hætteglas med solvens, svarende til 42 mg/ml (0,42 % w/v). Mængden i 10 ml af dette lægemiddel svarer til 10 ml øl eller 4 ml vin.

PHELINUN 200 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 1,6 g alkohol (ethanol) i hvert hætteglas med solvens, svarende til 42 mg/ml (0,42 % w/v). Mængden i 40 ml af dette lægemiddel svarer til 40 ml øl eller 17 ml vin.

Til sammenligning er alkoholkoncentration i blodet (AKB) hos en voksen, der drikker et glas vin eller 500 ml øl, typisk ca. 50 mg/100 ml.

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder propylenglycol eller ethanol, kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

Voksne

En dosis på 200 mg/m² af dette lægemiddel givet til en voksen, der vejer 70 kg, resulterer i en eksponering for ethanol på 40 mg/kg, hvilket kan forårsage en stigning i AKB på ca. 6,67 mg/100 ml. Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne.

Børn og unge

En dosis på 240 mg/m² af dette lægemiddel givet til et barn på 8 år, der vejer 30 kg, resulterer i en eksponering for ethanol på 76,8 mg/kg, hvilket kan forårsage en stigning i koncentrationen af alkohol i blodet på ca. 12,8 mg/100 ml.

En dosis på 240 mg/m² af dette lægemiddel givet til en ung på 12 år, der vejer 40 kg, resulterer i en eksponering for ethanol på 110 mg/kg, hvilket kan forårsage en stigning i koncentrationen af alkohol i blodet på ca. 18,3 mg/100 ml.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel vil sandsynligvis påvirke børn og unge. Denne påvirkning kan omfatte søvnighed og adfærdændringer. Det kan også påvirke deres koncentrationsevne og evnen til at deltage i fysiske aktiviteter.

Dette skal tages i betragtning hos børn og unge samt hos højrisikogrupper såsom patienter med leversygdom eller epilepsi.

Propylenglycol

PHELINUN 50 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 6,2 g propylenglycol i hver 10 ml solvens, svarende til 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 24,9 g propylenglycol i hver 40 ml solvens, svarende til 0,62 g/ml.

Samtidig administration af substrater for alkoholdehydrogenase som f.eks. ethanol kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos børn under 5 år.

Selvom det ikke er påvist, at propylenglycol forårsager reproduktions- eller udviklingstoksicitet hos dyr eller mennesker, kan det optages i fosteret og er blevet fundet i brystmælk. Som følge heraf bør administration af propylenglycol til gravide eller ammende kvinder overvejes fra sag til sag.

Monitorering er påkrævet hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, da der er rapporteret om en række bivirkninger relateret til propylenglycol, f.eks. renal dysfunktion (akut tubulær nekrose), akut nyresvigt og leverdysfunktion.

Ved høje doser eller længerevarende brug af propylenglycol er der rapporteret om en række bivirkninger, f.eks. hyperosmolalitet, laktatacidose, nyredysfunktion (akut tubulær nekrose), akut nyresvigt, kardiotoxicitet (arytmi, hypotension), lidelser i centralnervesystemet (depression, koma, krampeanfald), respirationsdepression, dyspnø, leverdysfunktion, hæmolytisk reaktion (intravaskulær hæmolyse) og hæmoglobinuri eller multiorgansvigt.

Bivirkningerne forsvinder normalt efter seponering af propylenglycol, og i alvorligere tilfælde efter hæmodialyse.

Medicinsk overvågning er nødvendig.

Natrium

PHELINUN 50 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige set natriumfrit.

PHELINUN 200 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 62,52 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 3 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nalidixinsyre

Administration af høje doser intravenøst PHELINUN sammen med nalidixinsyre hos børn har forårsaget hæmoragisk enterocolitis med dødelig udgang. Behandling med melphalan kombineret med nalidixinsyre bør undgås.

Busulfan

Hvad angår regimet busulfan-melphalan, er det hos den pædiatriske population rapporteret at, administration af melphalan mindre end 24 timer efter den sidste orale dosis busulfan kan påvirke udviklingen af toksiciteter.

Ciclosporin

Nedsat nyrefunktion er beskrevet hos knoglemarvstransplanterede patienter, der var prækonditionerede med højdosis intravenøst melphalan og efterfølgende fik ciclosporin til forebyggelse af *graft versus host*-sygdom.

Levende svækkede vacciner

Der er beskrevet risiko for generaliseret sygdom, der kan have dødelig udgang. Denne risiko er øget hos patienter, der allerede er immunsupprimerede på grund af deres underliggende sygdom. Der bør anvendes en inaktiveret vaccine, hvis en sådan findes (poliomyelitis).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention til mænd og kvinder

Som ved alle cytotoksiske behandlinger skal mænd og kvinder, der får melphalan, bruge sikker og pålidelig prævention frem til seks måneder efter ophør af behandlingen.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af melphalan til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker kendes ikke, men på grund af de mutagene egenskaber og den strukturelle lighed mellem melphalan og kendte teratogene stoffer, er det muligt, at melphalan kan inducere medfødte misdannelser hos afkommet fra behandlede patienter. Brug af melphalan som kræftbehandling bør undgås under graviditet, når det er muligt, navnlig i første trimester. I hvert enkelt tilfælde bør fordelene ved behandling afvejes mod den potentielle risiko for fosteret.

Hæmatopoietisk stamcelletransplantation er kontraindiceret hos gravide kvinder. Derfor er melphalan kontraindiceret under graviditet til denne indikation (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om melphalan eller dets metabolitter udskilles i human mælk. På grund af de mutagene egenskaber er melphalan kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Melphalan undertrykker ovarierens funktion hos præmenopausale kvinder, hvilket resulterer i amenorré hos et betydeligt antal patienter.

Det fremgår af dyreforsøg, at melphalan kan have negativ indvirkning på spermatogenesis (se pkt. 5.3). Det er derfor muligt, at melphalan kan forårsage midlertidig eller permanent sterilitet hos mandlige patienter. Kryopræserving af sæd inden behandling anbefales.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Melphalan påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det er sandsynligt, at nogle af bivirkningerne ved melphalan, f.eks. kvalme og opkastning, kan have indvirkning på denne evne. Lægemidlet indeholder også alkohol, der sandsynligvis kan have indvirkning på børn og unge (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger var hæmatologiske og gastrointestinale toksiciteter samt forstyrrelser i immunsystemet, der betragtes som en forventet konsekvens af myelosuppression.

Infektioner samt akut og kronisk *graft versus host*-sygdom blev rapporteret som de hyppigste årsager til morbiditet og mortalitet i forbindelse med allo-HSCT. Knoglemarvsinsufficiens, stomatitis, slimhindeinflammation, gastrointestinal blødning, diarré, kvalme, opkastning, amenorré, forstyrret ovariefunktion og præmatur menopause var også hyppigt rapporterede bivirkninger.

Oversigt over bivirkninger

De bivirkninger, der beskrives i dette afsnit, er taget fra oplysninger om andre melphalan-holdige lægemidler, gennemgang af publiceret litteratur og den europæiske EudraVigilance-database, hvad angår anvendelse af melphalan som led i kombinationsregimer i forbindelse med allo-HSCT. Bortset fra Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, der kun er set hos én patient, er nedenstående bivirkninger set hos mindst to patienter.

Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

MedDRAs systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Infektion
	Ikke almindelig	Septisk shock
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	Sekundær primær malignitet, Sekundær akut myeloid leukæmi Myelodysplastisk syndrom
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Myelosuppression, der fører til Neutropeni, Trombocytopeni Anæmi
	Ikke almindelig	Trombotisk mikroangiopati
	Sjælden	Hæmolytisk anæmi
Immunsystemet	Meget almindelig	Akut <i>graft versus host</i> -sygdom, Kronisk <i>graft versus host</i> -sygdom
	Sjælden	Hypersensitivitet (urticaria, ødem, hududslæt og anafylaktisk shock)
	Ikke kendt	Hæmofagocytisk lymfohistiocytose
Nervesystemet	Ikke almindelig	Intrakranielt blødning
Hjerte	Sjælden	Hjertestop
	Ikke kendt	Hjertesvigt, Kardiomyopati, Perikardieffusion
Vaskulære sygdomme	Ikke kendt	Blødning, Dyb venetrombose og Lungeemboli
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Interstitiel lungesygdom, Lungefibrose, Idiopatisk pneumonisyndrom, Pulmonal blødning, Respirationssvigt,

MedDRAs systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
		Akut respiratorisk distress-syndrom, Pneumonitis
	Ikke kendt	Pulmonal hypertension
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré, Kvalme, Opkastning, Stomatitis, Gastrointestinal blødning
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Levertoksicitet, Veneokklusiv leversygdom
	Sjælden	Unormal leverfunktionstest, Gulsot
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Alopeci efter høj dosis
	Almindelig	Alopeci efter konventionel dosis
	Ikke almindelig	Makulopapuløst udslæt, alopeci
	Sjælden	Pruritus
	Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Akut nyreskade, Nyresvigt
	Ikke kendt	Hæmoragisk cystitis, Nefrotisk syndrom
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Amenorré, Ovarieinsufficiens, Forstyrret ovariefunktion, Præmatur menopause, Azoospermi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Slimhindeinflammation, Multipelt organsvigt, Feber
	Ikke almindelig	Varmefølelse, Paræstesi
Undersøgelser	Ikke kendt	Forhøjet kreatinin i blodet

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Selvom infektioner og *graft versus host*-sygdom ikke var direkte relateret til melphalan, var disse bivirkninger den væsentligste årsag til morbiditet og mortalitet, navnlig i forbindelse med allogen transplantation.

Infektioner og parasitære sygdomme

Alle patienter i målpopulationen har risiko for at få infektioner på grund af deres nedsatte immunforsvar. Melphalans myelosuppressive og immunsuppressive virkning kan føre til udvikling af infektioner, der i de sværeste tilfælde kan have dødelig udgang. Det kan være gavnligt med profylaktiske foranstaltninger som f.eks. administration af antiinfektiva.

Graft versus host-sygdom

Graft versus host-sygdom er en meget almindelig komplikation ved alloge HSCT. Op til ca. 60 % af patienterne udvikler akut og/eller kronisk *graft versus host*-sygdom. Sværhedsgraden af *graft versus host*-sygdom kan variere fra let til dødelig i de sværeste tilfælde.

Graft versus host-sygdom kan forebygges med immunsuppressiv behandling efter hæmatopoietisk stamcelletransplantation som profylakse.

Pædiatrisk population

Luftveje, thorax og mediastinum

På baggrund af de identificerede sikkerhedsindberetninger i litteraturen synes den pædiatriske population at være mere tilbøjelig til at udvikle respiratoriske komplikationer end voksne. Der er hyppigere rapporteret om respiratoriske komplikationer med dødelig udgang hos spædbørn under 2 år end hos børn over 2 år og unge.

Mave-tarm-kanalen

Ud fra de identificerede sikkerhedsindberetninger i litteraturen synes den pædiatriske population at være mere tilbøjelig til at udvikle gastrointestinale komplikationer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Gastrointestinale bivirkninger, herunder kvalme og opkastning, er de mest sandsynlige tegn på akut intravenøs overdosering. Skade på mave-tarm-slimhinden kan også forekomme. Der er rapporteret om diarré, herunder blødende diarré, efter intravenøs overdosering. Den væsentligste toksiske virkning er knoglemarvsdepression, der fører til anæmi, neutropeni og trombocytopeni.

Behandling

Der er ingen specifik antidot. Blodbilledet bør overvåges tæt i mindst fire uger efter overdosering, indtil der er tegn på bedring.

Behandlingen bør være symptomatisk: blodtransfusion, antibiotikabehandling, hæmatopoietiske vækstfaktorer (om nødvendigt).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, kvælstofsennepegas-analoger, ATC-kode: L01AA03.

Virkningsmekanisme

Melphalan er et bifunktionelt alkylerende stof, der forhindrer separation og replikation af dna. Dannelse af carbonium-mellemprodukter fra hver af de to bis-2-chlorethyl-grupper muliggør alkylering gennem kovalent binding med guanins 7. kvælstof på dna, som tværbinder de to dna-strenger, hvorved cellereplikation forhindres.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dokumentation om PHELINUNs sikkerhed og virkning i kombination med andre cytotoksiske lægemidler er hentet ved gennemgang af litteraturen. I studierne er der rapporteret om virkningsresultater for i alt 3.096 patienter, hvoraf 607 har deltaget i studier, hvor der kun er rapporteret om resultater fra den pædiatriske population (under 18 år). Endepunkterne i disse studier var samlet overlevelse (OS), sygdomsfri overlevelse (DFS), hændelsesfri overlevelse (EFS) og *non-relaps*-mortalitet (NRM). Resultaterne fra publicerede kliniske studier, der understøtter melphalans virkning, er opsummeret nedenfor (opdelt i voksen og pædiatrisk population).

Voksne

Baron et al., 2015

I dette retrospektive studie, der blev gennemført af arbejdsgruppen for akut leukæmi (Acute Leukemia Working Party) i det europæiske selskab for blod- og knoglemarvstransplantation (European Group for Blood and Marrow Transplantation), sammenlignede man resultaterne for en kohorte på 394 AML-patienter, der fik en hæmatopoietisk stamcelletransplantation fra en bror eller søster efter fludarabin-busulfan (n = 218) eller fludarabin-melphalan (n = 176). Busulfan-dosen var på 7,1-8,9 mg/kg (oralt) eller på 6,0-6,9 mg/kg (intravenøst); melphalan-dosen var på 130-150 mg/m². Begge behandlinger anses som RIC (konditioneringsbehandling med reduceret intensitet).

Der sås en statistisk signifikant reduktion af risikoen for recidiv efter 2 år for fludarabin-melphalan (FM) vs. fludarabin-busulfan (FB) hos AML-patienter (FM 20 %, FB 30 %, p = 0,007), hvilket blev bekræftet i en multivariat analyse (HR 0,5, 95 % KI 0,3-0,8, p = 0,01).

Kawamura et al., 2017

I dette retrospektive studie, der blev gennemført i Japan, sammenlignede man resultaterne af transplantation hos AML-, ALL- eller MDS-patienter i alderen 50 år eller derover efter fludarabin plus melphalan (140 mg/m² i.v.) (FM, n = 423), fludarabin plus mellemstore doser busulfan (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n = 463) og fludarabin plus højere doser busulfan (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n = 721). FM og FB2 anses som RIC-regimer, og FB4 anses som et MAC-regime (myeloablative konditioneringsbehandling). Der var en statistisk signifikant reduktion af risikoen for recidiv efter 3 år for fludarabin-melphalan vs. fludarabin-busulfan i mellemstor dosis (FB2) hos AML/ALL/MDS-patienter (FM 27,4 %, FB2 37,2 %, p = 0,0027), hvilket blev bekræftet i en multivariat analyse (HR 0,56, 95 % KI 0,42-0,74, p < 0,001).

Eom et al., 2013

I dette casecontrol-studie, der blev gennemført i Sydkorea hos ALL-højrisikopatienter i første eller anden fuldstændige remission, sammenlignede man resultaterne efter RIC (melphalan 140 mg/m² og fludarabin 150 mg/m², n = 60) eller MAC (TBI 13,2 Gy + cyclophosphamid 120 mg/kg, n = 120) i forbindelse med allo-HSCT. OS-raten efter 5 år for fludarabin-melphalan var 54,5 %. Der sås ingen statistisk signifikant forskel i samlet overlevelseshastighed efter 5 år for fludarabin-melphalan vs. TBI-cyclophosphamid hos ALL-højrisikopatienter, selvom RIC-patienterne var ældre eller havde flere komorbiditeter og derfor ikke var egnede til myeloablative konditioneringsregimer.

Pædiatrisk population

Maligne hæmatologiske sygdomme

I tre retrospektive studier dokumenterede man PHELINUNs sikkerhed og virkning i kombination med andre cytotoksiske lægemidler inden allogen HPCT hos den pædiatriske population med maligne hæmatologiske sygdomme, herunder AML og MDS.

Lucchini et al., 2017

I dette retrospektive studie, der blev gennemført af arbejdsgruppen for akut leukæmi (Acute Leukemia Working Party) i det europæiske selskab for blod- og knoglemarvstransplantation (European Group for Blood and Marrow Transplantation), sammenlignede man resultaterne hos børn i alderen > 2 til < 18 år, der fik en første allogen HSCT fra en matchet bror eller søster eller en ikke-beslægtet donor for AML i CR1 (første fuldstændige remission) efter enten busulfan-cyclophosphamid-melphalan

(140 mg/m²) (n = 133), busulfan-cyclophosphamid (n = 389) eller TBI-cyclophosphamid (n = 109). Alle behandlinger anses som MAC (myeloablative konditioneringsbehandling). Der sås en statistisk signifikant reduktion af recidivraten efter 5 år for busulfan-cyclophosphamid-melphalan (BuCyMel) vs. TBI-cyclophosphamid (TBICy) og busulfan-cyclophosphamid (BuCy): (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %, p < 0,01), hvilket blev bekræftet i en multivariat analyse (OR 0,44, 95 % KI 0,25-0,80, p < 0,01). OS- og NRM-raten efter 5 år for BuCyMel-regimet var 76,6 % og 10,8 %, og der sås ingen statistisk signifikante forskelle mellem grupperne i OS- eller NRM-rate efter 5 år i en multivariat analyse.

Locatelli et al., 2015

I dette retrospektive studie, der blev gennemført af AIEOP-gruppen, analyserede man resultaterne for 143 børn, herunder 39 patienter i alderen 0-1 år og 17 patienter i alderen 1-2 år, der fik en allo-HSCT til konsolidering af remission efter opnåelse af CR1 ved AML. Konditioneringsregimet var busulfan, cyclophosphamid og melphalan (140 mg/m²).

I en undergruppeanalyse af forskellige aldersgrupper (< 1 år, 1-2 år, 2-10 år og > 10 år) sås ingen statistisk signifikant forskel i sygdomsfri overlevelse efter 8 år. Der er ikke rapporteret om analyse af forbindelsen mellem alder og endepunkterne OS og TRM (transplantationsrelateret mortalitet).

Strahm et al., 2011

I dette retrospektive studie, der blev gennemført af den europæiske arbejdsgruppe for MDS hos børn (European Working Group of MDS in Childhood), analyserede man resultaterne for 97 børn med MDS, der havde fået en allo-HSCT efter induktionsbehandling med BuCyMel (enkeltdosis melphalan 140 mg/m²). OS-raten var 63 %, EFS-raten var 59 %, og recidivraten var 21 % efter 5 år.

Studiet fra Lucchini *et al.* fra 2017 omfattede ikke børn under 2 år, og i studiet fra Locatelli *et al.* fra 2015 blev der ikke rapporteret om OS, sikkerhedsdata og TRM separat for denne aldersgruppe. I studiet fra Sauer *et al.* fra 2019, hvor man undersøgte BuCyMel-regimet hos børn med AML, korrelerede TRM desuden med alderen med en rate på 9 % hos børn under 12 år og 31 % hos ældre børn og unge. Sikkerheden og virkningen hos børn med AML < 2 år er således ikke klarlagt, og melphalan bør ikke anvendes hos børn med AML > 12 år (se pkt. 4.4).

Non-maligne hæmatologiske sygdomme

I ti studier vurderede man PHELINUNs sikkerhed og virkning i kombination med andre cytotoksiske lægemidler inden allogen HSCT hos i alt 504 patienter, herunder pædiatriske patienter (i alderen 2 måneder til 18 år) med non-maligne hæmatologiske sygdomme, herunder talassæmi, seglcellesygdom, hæmofagocytisk lymfocytose (HLH) og X-bundet lymfoproliferativ sygdom, kombineret immundefekt og almindelig variabel immundefekt, svær kombineret immundefekt (SCID), non-Fanconis anæmi, knoglemarvssvigt og metaboliske forstyrrelser.

I de fleste studier blev der anvendt et RIC-regime med alemtuzumab, fludarabin og melphalan 140 mg/m². Det største studie blev udført af Marsh *et al.* i 2015.

Marsh et al., 2015

I dette retrospektive studie vedrørende allo-HSCT ved non-maligne hæmatologiske sygdomme fik 210 børn et RIC-regime med alemtuzumab, fludarabin og melphalan 140 mg/m². OS efter 1 år var 78 %, og OS efter 3 år var 69 %. EFS efter 3 år var 84 % for patienter, der fik transplantat fra en HLA-matchet beslægtet donor, sammenholdt med 64 %, 57 % og 14 % for patienter, der fik transplantat fra hhv. en matchet ikke-beslægtet donor, en donor med 1 mismatchet allel eller en donor med 2 mismatchede alleler (P < 0,001). Fem % af patienterne havde behov for fornyet transplantation på grund af afstødning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Absorptionen af oralt melphalan varierer meget i forhold til både tid til første forekomst i plasma og maksimal plasmakonzentration.

I undersøgelser af melphalans absolutte biotilgængelighed lå den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed på 56-85 %.

Intravenøs administration kan benyttes for at undgå absorptionsvariabilitet ved myeloablative behandling.

Fordeling

Melphalan fordeles i de fleste kropsvæv. Det binder i moderat grad til plasmaproteiner med en rapporteret binding på 69-78 %. Der er evidens for, at proteinbindingen er lineær inden for de plasmakoncentrationer, der typisk opnås ved behandling med standarddoser, idet bindingen imidlertid kan blive koncentrationsafhængig ved de koncentrationer, der ses ved højdosisbehandling. Serumalbumin er det vigtigste bindingsprotein, der står for ca. 55-60 % af bindingen, idet 20 % binder til α 1-syre-glykoprotein. Derudover har undersøgelser af melphalans binding vist tilstedeværelse af en irreversibel komponent, der kan tilskrives alkyleringsreaktionen med plasmaproteiner.

Hos 28 patienter med forskellige maligniteter, der fik doser på 70-200 mg/m² legemsoverflade som en infusion over 2-20 min., var de gennemsnitlige fordelingsvolumener ved *steady state* og i det centrale kompartment hhv. 40,2 ± 18,3 liter og 18,2 ± 11,7 liter.

Melphalan udviser begrænset passage af blod-hjerne-barrieren. Flere investigatore har indsamlet cerebrospinalvæske og har ikke fundet målbart lægemiddel. Lave koncentrationer i cerebrospinalvæsken (~10 % af koncentrationen i plasma) er set i et enkelt højdosisstudie med børn.

Biotransformation

Den kemiske hydrolyse af melphalan til monohydroxymelphalan og dihydroxymelphalan er den vigtigste metaboliseringsvej hos mennesker. Disse metabolitter er inaktive.

In vivo- og *in vitro*-data peger på, at det er spontan nedbrydning og ikke enzymatisk metabolisme, der er den vigtigste determinant for lægemidlets halveringstid hos mennesker.

Elimination

Hos 15 børn og 11 voksne, der fik intravenøst melphalan i høj dosis (140 mg/m² legemsoverflade) med forceret diurese, var den gennemsnitlige initiale og terminale halveringstid hhv. 6,5 ± 3,6 min og 41,4 ± 16,5 min. En gennemsnitlig initial og terminal halveringstid på hhv. 8,8 ± 6,6 min. og 73,1 ± 45,9 min. blev registreret hos 28 patienter med forskellige maligniteter, der fik doser på 70-200 mg/m² legemsoverflade som en infusion over 2-20 min. Den gennemsnitlige clearance var 564,6 ± 159,1 ml/min.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Melphalan-clearance kan være reduceret ved nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ældre

Der er ikke påvist nogen korrelation mellem alder og melphalans clearance eller terminale eliminationshalveringstid (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Mutagenicitet

Melphalan var mutagen i *Salmonella typhimurium*. Melphalan forårsagede kromosomafvigelser *in vitro* (pattedyrceller) og *in vivo* (gnavere).

Kliniske oplysninger om den melphalans potentielle toksicitet findes i pkt. 4.4 og 4.6.

Karcinogenicitet

Det er rapporteret, at melphalan, ligesom andre alkyliserende stoffer, er leukæmogen. Der er rapporter om forekomst af akut leukæmi efter melphalan-behandling af sygdomme som amyloidose, malignt melanom, myelomatose, makroglobulinæmi, kuldeagglutinin syndrom og ovariecancer.

Den mulige risiko skal afvejes mod den potentielle terapeutiske fordel, når anvendelse af melphalan overvejes.

Reproduktionstoksicitet og fertilitet

Melphalan var teratogen hos rotter efter eksponering for en enkeltdosis i reproduktionstoksicitetsstudier. I reproduktionstoksicitetsstudier med gentagne doser var melphalan toksisk for moderdyret og inducerede medfødte misdannelser.

En enkeltdosis melphalan hos hanmus inducerede cytotoxicitet og kromosomafvigelser i sædceller. Hos hunmus sås en reduktion i antallet af unger pr. kuld. Efter restitution blev antallet af unger pr. kuld også reduceret over tid, hvilket var forbundet med et nedsat antal follikler.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Saltsyre (pH-justering) (E507)
Povidon (E1201)

Solvens

Vand til injektionsvæsker
Propylenglycol (E1520)
Ethanol
Natriumcitrat (E331)

6.2 Uforlideligheder

PHELINUN er ikke forlideligt med infusionsopløsninger, der indeholder glukose.
Det anbefales, at der kun anvendes natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

PHELINUN 50 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Uåbnet hætteglas
3 år.

PHELINUN 200 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Uåbnet hætteglas
3 år.

Efter rekonstitution og fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution og fortynding er dokumenteret i 1 time og 30 minutter ved 25 °C. Den samlede tid fra rekonstitution og fortynding til afslutningen af infusionen bør derfor ikke overstige 1 time og 30 minutter.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes med det samme efter rekonstitution. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold inden anvendelsen brugerens ansvar.

Den rekonstituerede opløsning bør ikke sættes i køleskabet, da det vil forårsage udfældning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver

Type I-hætteglas, der er lukket med overtrukket chlorbutylgummiprop og forseglet med afrivelig aluminiumshætte.

Solvens

Type I-hætteglas, der er lukket med overtrukket chlorbutylgummiprop og forseglet med afrivelig aluminiumshætte.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas indeholdende 50 mg eller 200 mg melphalan og 1 hætteglas indeholdende 10 ml eller 40 ml solvens.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af PHELINUN-opløsning

Pulveret bør rekonstitueres straks efter åbning af hætteglasset.

PHELINUN bør klargøres ved en temperatur under 25 °C; det frysetørrede pulver rekonstitueres med 10 ml eller 40 ml solvens, hvorefter blandingen straks omrystes kraftigt, indtil der opnås en klar opløsning uden synlige partikler. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og fri for partikler. Medmindre koncentratet administreres i en hurtigtløbende infusionsopløsning via injektionsport, skal den rekonstituerede opløsning inden administration fortyndes yderligere med et passende volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, så der opnås en endelig koncentration på mellem 0,45 og 4,0 mg/ml.

PHELINUN-koncentrat og -opløsning har begrænset stabilitet og bør klargøres umiddelbart inden brug.

Den maksimale tid, der må gå fra rekonstitution og fortynding af opløsningen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til afslutningen af infusionen, er 1 time og 30 minutter.

Håndtering og bortskaffelse

PHELINUN bør klargøres til brug i et dertil indrettet område. Sundhedspersoner skal have egnet udstyr, herunder langærmede kitler, ansigtsværn, beskyttelseshætter, sikkerhedsbriller, sterile engangshandsker, arbejdsborde med beskyttelsesskærme, beholdere og poser til affald. Ødelagte beholdere bør håndteres med samme forsigtighed og behandles som kontamineret affald.

Procedurerne for sikker håndtering og bortskaffelse af antineoplastiske stoffer skal følges af sundhedspersoner og medicinsk personale under iagttagelse af de gældende anbefalinger vedrørende cytotoxiske lægemidler (se pkt. 4.2).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italien
Tlf.: + 39 0240700445
E-mail: adienne@adienne.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1487/001
EU/1/20/1487/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2020
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italien

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PHELINUN 50 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
melphalan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas med pulver indeholder 50 mg melphalan (som melphalanhydrochlorid)
Efter rekonstitution med 10 ml solvens er opløsningens slutkoncentration 5 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Pulver: saltsyre og povidon

Solvens: vand til injektionsvæsker, propylenglycol, ethanol og natriumcitrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med 50 mg pulver
1 hætteglas med 10 ml solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter rekonstitution/fortynding: produktet skal anvendes med det samme.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1487/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglas med pulver****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

PHELINUN 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

melphalan

Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg

6. ANDET

Cytotoksisk

ADIENNE S.r.l. S.U.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglas med solvens****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til PHELINUN 50 mg

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Kun til opløsningsformål.

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 ml

6. ANDET

ADIENNE S.r.l. S.U.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PHELINUN 200 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
melphalan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas med pulver indeholder 200 mg melphalan (som melphalanhydrochlorid)
Efter rekonstitution med 40 ml solvens er opløsningens slutkoncentration 5 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Pulver: saltsyre og povidon

Solvens: vand til injektionsvæsker, propylenglycol, ethanol og natriumcitrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med 200 mg pulver
1 hætteglas med 40 ml solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter rekonstitution/fortynding: produktet skal anvendes med det samme.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1487/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**Hætteglas med pulver****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PHELINUN 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

melphalan

Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas med pulver indeholder 200 mg melphalan (som melphalanhydrochlorid)

Efter rekonstitution med 40 ml solvens er opløsningens slutkoncentration 5 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saltsyre og povidon. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas med 200 mg pulver

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter rekonstitution/fortynding: produktet skal anvendes med det samme.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1487/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglas med solvens****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til PHELINUN 200 mg

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Kun til opløsningsformål.

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

40 ml

6. ANDET

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

PHELINUN 50 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning melphalan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får PHELINUN
3. Sådan vil du få PHELINUN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

PHELINUN indeholder det aktive stof melphalan, der tilhører gruppen af cytotoksiske lægemidler (kemoterapi), og det virker ved at reducere antallet af visse celler.

PHELINUN kan anvendes alene eller i kombination med andre lægemidler eller helkropsstråling til behandling af:

- forskellige typer knoglemarvskræft: myelomatose, akut lymfatisk leukæmi (ALL) og akut myeloid leukæmi (AML)
- malignt lymfom (Hodgkins lymfom og non-Hodgkins lymfom) – kræft, der påvirker en type hvide blodlegemer, der kaldes lymfocytter (celler, der bekæmper infektioner)
- neuroblastom, som er en type kræft, der spreder sig fra unormale nerveceller i kroppen
- fremskreden æggestokkræft
- fremskreden brystkræft

PHELINUN anvendes også, i kombination med andre cytotoksiske lægemidler, som forberedende medicinsk behandling inden blodstamcelletransplantation ved behandling af blodkræft hos voksne og ondartede og godartede blodforstyrrelser hos børn.

2. Det skal du vide, før du får PHELINUN

Spørg lægen til råds, hvis du er i tvivl om noget.

Du må ikke få PHELINUN

- hvis du er allergisk over for melphalan eller et af de øvrige indholdsstoffer i PHELINUN (angivet i punkt 6)
- hvis du er gravid (kun med hensyn til behandling inden blodstamcelletransplantation) eller ammer (se punkt 2 "Graviditet, amning og frugtbarhed").

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis du skal behandles med melphalan, vil dit blod blive overvåget omhyggeligt, da der er tale om et potent cytotoxisk lægemiddel, som forårsager et kraftigt fald i antallet af blodlegemer.

Inden behandling med melphalan skal du sige det til lægen, hvis noget af nedenstående er relevant for dig:

- hvis du for nylig har fået strålebehandling eller kræftlægemidler, da dette ofte nedsætter antallet af blodlegemer
- hvis du har tegn på infektion (feber, kulderystelser osv.). Ved behandling med melphalan kan lægen ordinere lægemidler som f.eks. antibiotika, svampemidler eller antivirale lægemidler til forebyggelse af infektioner. Lægen kan også overveje at give dig blodprodukter (f.eks. røde blodlegemer eller blodplader)
- hvis du har nyreproblemer eller nyresvigt (når nyrerne ikke fungerer godt nok). I så fald skal PHELINUN-dosen reduceres
- hvis du nogensinde har haft en blodprop i en vene (trombose). Anvendelse af melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid eller dexamethason kan øge risikoen for at udvikle blodpropper. Lægen kan beslutte at give dig lægemidler til forebyggelse af blodpropper.

Tilstrækkelig hydrering og forceret diurese (stor væskemængde, der indgives gennem en vene via drop) anbefales, når du får melphalan.

For at forebygge og behandle infektion vil du modtage lægemidler såsom infektionsbekæmpende lægemidler.

For at forebygge og behandle komplikationer i mave-tarm-kanalen vil du modtage lægemidler såsom midler mod kvalme.

Børn og unge

Børn og unge kan være mere tilbøjelige til at udvikle alvorlige vejrtræknings- og mave-tarm-komplikationer. Sig det til lægen eller sygeplejersken med det samme, hvis du får vejrtræknings- eller mave-tarm-besvær.

Melphalan bør ikke anvendes som forberedende medicinsk behandling inden blodstamcelletransplantation hos unge over 12 år med akut myeloid leukæmi. Sikkerheden og virkningen ved brug af melphalan som forberedende medicinsk behandling inden blodstamcelletransplantation hos børn under 2 år ved behandling af akut myeloid leukæmi og akut lymfatisk leukæmi er ikke klarlagt.

Brug af andre lægemidler sammen med PHELINUN

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler eller har brugt andre lægemidler for nylig. Det gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af nedenstående behandlinger:

- andre cytotoxiske lægemidler (kemoterapi)
- nalidixinsyre (et antibiotikum til behandling af urinvejsinfektioner). Det kan forårsage blødende tarmkatar med dødelig udgang hos børn, hvis det gives samtidig med melphalan-behandling
- busulfan (anvendes til behandling af en bestemt type kræft). Det er rapporteret, at indgivelse til børn af melphalan mindre end 24 timer efter den sidste orale busulfan-dosis kan påvirke udviklingen af toksiciteter (giftige virkninger)

- hvis du skal have en vaccination eller er blevet vaccineret for nylig, da nogle levende svækkede vacciner (f.eks. mod polio, mæslinger, fåresyge og røde hunde) kan medføre infektion, mens du behandles med melphalan.

Der er rapporteret om tilfælde af nedsat nyrefunktion, når ciclosporin anvendes til forebyggelse af *graft versus host*-sygdom efter blodstamcelletransplantation.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du får dette lægemiddel.

Graviditet

Blodstamcelletransplantation er kontraindiceret hos gravide kvinder. Hvad angår de andre indikationer, anbefales behandling med melphalan ikke under graviditet, da det kan forårsage permanent skade på fosteret.

Hvis du allerede er gravid, er det vigtigt, at du taler med lægen, før du får melphalan. Du og lægen skal afveje risiciene mod fordelene ved behandling med melphalan for dig og dit barn.

Du skal bruge sikker prævention og undgå graviditet, mens du eller din partner får melphalan, og i 6 måneder efter behandlingens afslutning.

Amning

Det er ukendt, om melphalan udskilles i human mælk. Du må ikke amme under behandling med PHELINUN.

Frugtbarhed

Melphalan kan påvirke æggestokkene og sæden, hvilket kan medføre ufrugtbarhed (manglende evne til at få børn).

Hos kvinder kan ægløsningen og dermed menstruationen ophøre (amenorré). Hos mænd kan der ses nedsat mængde eller fravær af levedygtige sædceller (baseret på fund i dyreforsøg). Derfor anbefales det, at mænd inden behandling får rådgivning om deponering af sæd.

Prævention til mænd og kvinder

Det anbefales, at mænd og kvinder, der får melphalan, bruger sikker prævention under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingens afslutning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan medføre kvalme og opkastning, som måske kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette lægemiddel indeholder også alkohol, der sandsynligvis kan have indvirkning på børn og unge (se punkt 2 "PHELINUN indeholder ethanol (alkohol)").

PHELINUN indeholder ethanol (alkohol)

Dette lægemiddel indeholder 0,4 g alkohol (ethanol) i hvert hætteglas med solvens, svarende til 42 mg/ml (0,42 % w/v). Mængden i hætteglasset med solvens til dette lægemiddel svarer til 10 ml øl eller 4 ml vin.

Voksne

Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne.

Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Hvis du er gravid eller ammer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du bruger dette lægemiddel. Se også afsnittet om graviditet ovenfor.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du bruger dette lægemiddel.

Børn og unge

Alkoholen i dette lægemiddel vil sandsynligvis påvirke børn og unge. Disse påvirkninger kan omfatte søvnighed og adfærdssændringer. Det kan også påvirke deres koncentrationsevne og evnen til at tage del i fysiske aktiviteter. Hvis du har epilepsi eller leverproblemer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du bruger dette lægemiddel.

Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Hvis du er gravid eller ammer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du bruger dette lægemiddel. Se også afsnittet om graviditet ovenfor.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du bruger dette lægemiddel.

PHELINUN indeholder propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder 6,2 g propylenglycol i hver 10 ml solvens, svarende til 0,62 g/ml.

Hvis dit barn er under 5 år, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du giver barnet dette lægemiddel, især hvis barnet får andre lægemidler, der indeholder propylenglycol eller alkohol.

Hvis du er gravid eller ammer, må du ikke bruge dette lægemiddel, medmindre lægen anbefaler det. Se også afsnittet om graviditet ovenfor.

Hvis du lider af en lever- eller nyresygdom, må du kun få dette lægemiddel efter aftale med lægen. Din læge kan udføre ekstra kontroller, mens du bruger dette lægemiddel.

Propylenglycolen i dette lægemiddel kan have samme virkning som at drikke alkohol og kan øge sandsynligheden for bivirkninger.

Brug kun dette lægemiddel, hvis lægen anbefaler det. Lægen kan udføre ekstra kontroller, mens du bruger dette lægemiddel.

PHELINUN indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan vil du få PHELINUN

PHELINUN vil altid blive givet til dig af en sundhedsperson med erfaring i anvendelse af kræftlægemidler eller stamcelletransplantation.

Lægen vil beregne dosen af PHELINUN ud fra din legemsoverflade eller legemsvægt, din sygdom og din nyrefunktion.

Når PHELINUN anvendes som forberedende behandling inden blodstamcelletransplantation, gives det altid i kombination med andre lægemidler.

Brug hos voksne

Det anbefalede dosisinterval er 100-200 mg/m² legemsoverflade. Dosen kan fordeles i lige store dele over 2 eller 3 på hinanden følgende dage.

Brug hos børn

Dosisregimet er som følger: én dosis på 100-240 mg/m² legemsoverflade. Dosen kan fordeles i lige store dele over 2 eller 3 på hinanden følgende dage.

Brug hos patienter med nedsat nyrefunktion

Dosen nedjusteres normalt i forhold til sværhedsgraden af nyreproblemerne.

Indgivelse

PHELINUN gives som infusion (drop) i en vene.

Hvis PHELINUN ved et uheld infunderes uden for venen og ind i det omgivende væv, eller hvis det siver fra venen og ud i vævet, bør indgivelsen af PHELINUN afbrydes øjeblikkeligt, da dette kan forårsage svær vævsskade. Dette giver typisk smerter, f.eks. en stikkende eller brændende fornemmelse. Hvis patienten ikke kan give udtryk for smerte, bør man være opmærksom på andre tegn som f.eks. rødme og hævelse ved injektionsstedet.

Hvis du har fået for meget PHELINUN

Hvis du tror, du har fået for meget PHELINUN eller har glemt en dosis, skal du sige det til lægen eller sygeplejersken.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Du skal straks kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever en eller flere af nedenstående bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du får nogen af følgende, skal du tale med din speciallæge eller straks tage på hospitalet:

- *Graft versus host*-sygdom efter blodstamcelletransplantation (når de transplanterede celler angriber din krop, hvilket kan være livstruende)
- Fald i antallet af cirkulerende celler og blodplader i blodet, hvilket kan føre til blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer), unormal blødning, blodansamling
- Infektion, der kan være alvorlig og livstruende
- Blødning i mave-tarm-kanalen
- Funktionsforstyrrelser i to eller flere organsystemer, hvilket kan give ubehag og være livstruende
- Hos kvinder: forstyrrelser i forplantningssystemet, herunder forstyrrelser i æggestokkene og for tidlig overgangsalder
- Hos mænd: fravær af sædceller i sæden (azoospermi)
- Septisk shock
- Forværring eller tilbagevenden af kræft, forekomst af en ny kræftsygdom
- Leukæmi, myelodysplastisk syndrom (en type blodkræft)
- Åndedrætsforstyrrelser: åndedrætssvigt, åndenød (akut respiratorisk distress-syndrom), lungebetændelse (pneumonitis, idiopatisk pneumonisyndrom), fortykkelse af vævet i lungerne (interstitiel lungesygdom, lungefibrose), blødning i lungerne
- Blodpropper i de små blodkar i hele kroppen, der kan beskadige hjernen, nyrerne og hjertet
- Hjerneblødning
- Leverforstyrrelser: toksisk skade på leveren, blokering af en levervene
- Nyreskade (akut nyreskade, nefrotisk syndrom), nedsat nyrefunktion
- Allergisk reaktion, tegn kan omfatte kløe, ødem, hududslæt, bevidsthedstab, vejtrækningsbesvær, lavt blodtryk, hjertesvigt og død
- Kollaps (som følge af hjertestop)
- En sygdom, hvor de røde blodlegemer nedbrydes for tidligt, hvilket kan gøre dig meget træt, stakåndet og svimmel og give dig hovedpine eller gulfarve huden og øjne
- Hjerte-kar-forstyrrelser: forandringer og anomalier i hjertets evne til at pumpe, hvilket kan medføre væskeophobning, åndenød, træthed (hjertesvigt, hjertemuskulaturlidelse) og inflammation omkring hjertet (perikardieffusion)

- Øget blodtryk i lungearterierne
- Alvorlige inflammatoriske og immunologiske komplikationer (hæmofagocytisk lymfohistiocytose)
- Svære hudskader (f.eks. læsioner, blærer, flagedannelse og i alvorlige tilfælde afskalning), der potentielt kan omfatte hele kroppen, og som kan være livstruende (Steven-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
- Blødning
- Blodpropper i en dyb vene, navnlig i benene (dyb venetrombose) og tilstopning af en lungearterie (blodprop i lungen)

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Hårtab (alopeci) – ved høje doser

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Kvalme
- Opkastning
- Diarré
- Betændelse i og omkring munden (stomatitis)
- Feber, kulderystelser
- Fravær af menstruation (amenorré)
- Hårtab (alopeci) – ved normale doser

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Hudforstyrrelse: rødme af huden med små sammenflydende knopper (makulopapuløst udslæt)
- Patienter med alvorlig blodsygdom kan føle sig varme eller opleve en prikkende fornemmelse.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Hudklø
- Leverproblemer, der kan ses i blodprøver eller forårsage gulsot (gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene)

Ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data):

- Blærebetændelse med blod i urinen
- Forhøjet kreatinin i blodet

Yderligere bivirkninger hos børn og unge

Børn og unge kan være mere tilbøjelige til at udvikle alvorlige vejrtræknings- og mave-tarm-komplikationer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemedelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset eller æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares i køleskab.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution og fortynding er produktet stabilt i 1 time og 30 minutter ved 25 °C. Den samlede tid fra rekonstitution og fortynding til fuldførelse af infusion må derfor ikke overstige 1 time og 30 minutter.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

PHELINUN indeholder:

- Aktivt stof: melphalan. 1 hætteglas med pulver indeholder 50 mg melphalan (som melphalanhydrochlorid). Efter rekonstitution med 10 ml solvens er opløsningens slutkoncentration 5 mg/ml melphalan.
- Øvrige indholdsstoffer:
Pulver: saltsyre (E507) og povidon (E1201)
Solvens: vand til injektionsvæsker, propylenglycol (E1520), ethanol og natriumcitrat (E331) (se punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

PHELINUN er et pulver og en solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pulveret leveres i et klart hætteglas i form af et hvidt til bleggult pulver eller kompakt masse.

Solvensen er en farveløs, klar opløsning, der leveres i et klart hætteglas.

Hver pakning med PHELINUN indeholder: 1 hætteglas med 50 mg pulver (melphalan) og 1 hætteglas med 10 ml solvens.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italien
Tlf.: +39 0240700445
E-mail: adienne@adienne.com

Fremstiller

NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italien
Tlf.: +39.0331.581111

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italien
Tel: +39 02 40700445
adienne@adienne.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned AAAA}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

PHELINUN 50 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Som ved al kemoterapi i høje doser kræver klargøring og håndtering af dette lægemiddel en række forholdsregler for at sikre, at både sundhedspersonernes, omgivelsernes og patientens sikkerhed tilgodeses.

Ud over de sædvanlige forholdsregler til sikring af injektionspræparaters sterilitet skal følgende iagttages:

- Bær langærmet kittel og tætsluttende manchetter for at forhindre, at der kommer stænk fra opløsningen på huden.
- Bær operationsmaske og beskyttelsesbriller.
- Tag engangshandsker på efter aseptisk håndvask.
- Klargør opløsningen på et dertil indrettet område.
- Afbryd infusionen i tilfælde af ekstravasation.
- Bortskaf de materialer, der er brugt til klargøring af opløsningen (sprøjter, kompresser, underlag, hætteglas), i egnede beholdere.
- Destruér kontamineret affald.
- Håndtér udskillelsesprodukter og opkast med forsigtighed.

Hvis PHELINUN kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe.

Hvis lægemidlet ved et uheld kommer i kontakt med øjne eller slimhinder, skal øjnene eller slimhinderne skylles med rigeligt vand.

Det bør undgås at indånde lægemidlet.

Gravide kvinder bør undgå håndtering af cytotoxiske lægemidler.

Dosering

Voksne

Myelomatose, malignt lymfom (Hodgkins, non-Hodgkins lymfom), akut lymfatisk og myeloid leukæmi (ALL og AML), ovariecancer og mamma-adenokarcinom (høj dosis)

Dosisregimet er som følger: én dosis på 100-200 mg/m² legemsoverflade (ca. 2,5-5,0 mg/kg legemsvægt). Dosen kan fordeles i lige store dele over 2 eller 3 på hinanden følgende dage. Autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation er nødvendigt efter doser på over 140 mg/m² legemsoverflade.

Maligne hæmatologiske sygdomme inden allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Den anbefalede dosis er 140 mg/m² som en enkelt daglig infusion eller 70 mg/m² én gang dagligt to dage i træk.

Pædiatrisk population

Akut lymfatisk og myeloid leukæmi (høj dosis)

Dosisregimet er som følger: én dosis på 100-200 mg/m² legemsoverflade (ca. 2,5-5,0 mg/kg legemsvægt). Dosen kan fordeles i lige store dele over 2 eller 3 på hinanden følgende dage. Autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation er nødvendigt efter doser på over 140 mg/m² legemsoverflade.

Neuroblastom hos børn

Den anbefalede dosis til konsolidering af et respons opnået ved en konventionel behandling er én enkelt dosis på 100-240 mg/m² legemsoverflade (indimellem fordelt i lige store dele over 3 på hinanden følgende dage) sammen med autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Infusion anvendes enten alene eller i kombination med strålebehandling og/eller andre cytotoxiske lægemidler.

Hæmatologiske sygdomme inden allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Den anbefalede dosis er som følger:

- Maligne hæmatologiske sygdomme: 140 mg/m² som en enkelt daglig infusion
- Godartede hæmatologiske sygdomme: 140 mg/m² som en enkelt daglig infusion eller 70 mg/m² én gang dagligt to dage i træk.

Tromboemboliske komplikationer

Tromboprophylakse skal som minimum administreres under de første 5 måneders behandling, navnlig hos patienter med forhøjet risiko for trombose. Beslutningen om antitrombotiske profylakseforanstaltninger skal tages efter nøje vurdering af de underliggende risici hos den enkelte patient (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det anbefales at sikre tilstrækkelig hydrering af patienter og forceret diurese og profylaktisk administration af antiinfektiva (bakterielle, fungale, virale) (se pkt. 4.4).

Forudgående behandling med cyclophosphamid forekommer at reducere sværhedsgraden af gastrointestinal skade forårsaget af højdosis PHELINUN, og der bør søges yderligere oplysninger i litteraturen (se pkt. 4.8).

Anvendelse af profylakseforanstaltninger såsom administration af antiinfektiva kan være nyttig (se pkt. 4.8).

Forekomsten af *Graft versus host*-sygdom kan forhindres ved brug af immunsupprimerende behandling efter hæmatopoietisk stamcelletransplantation som profylakse (se pkt. 4.8).

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger ingen dosisanbefaling for administration af PHELINUN til ældre.

Konventionelle doser melphalan anvendes imidlertid hyppigt hos ældre.

Erfaringen med brug af høje doser melphalan hos ældre patienter er begrænset. Man bør derfor sørge for at sikre tilstrækkelig performancestatus og organfunktion inden brug af høje doser melphalan hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Doseringen bør justeres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Clearance af melphalan er variabel, men kan være reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Melphalan i høj dosis sammen med hæmatopoietisk stamcellestøtte har også været anvendt med gode resultater hos dialyseafhængige patienter med terminalt nyresvigt.

Som en vejledning hvad angår behandling med melphalan uden hæmatopoietisk stamcellestøtte hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 til 50 ml/min) er en dosisreduktion

på 50 % normal. Højdosis melphalan (over 140 mg/m²) uden hæmatopoietisk stamcellestøtte bør ikke anvendes hos patienter med mere alvorligt nedsat nyrefunktion.

Hvad angår høje doser intravenøst melphalan (100-240 mg/m² legemsoverflade), afhænger behovet for dosisreduktion af nyreinsufficiensens sværhedsgrad og det terapeutiske behov samt af, om hæmatopoietiske stamceller geninfunderes. Melphalan-injektion bør administreres i doser på over 140 mg/m² med hæmatopoietisk stamcellestøtte.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med let nedsat leverfunktion, og der er utilstrækkelige data hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Klargøring af PHELINUN-opløsning

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning.

PHELINUN bør klargøres ved en temperatur under 25 °C; det frysetørrede pulver rekonstitueres med 10 ml solvens, hvorefter blandingen omrystes omhyggeligt, indtil der opnås en klar opløsning uden synlige partikler. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og uden partikler.

Medmindre koncentratet administreres i porten til en hurtigtløbende infusionsopløsning via injektionsport, skal den rekonstituerede opløsning inden administration fortyndes yderligere med et passende volumen natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion, så der opnås en endelig koncentration på mellem 0,45 og 4,0 mg/ml.

PHELINUN-koncentrat og -opløsning har begrænset stabilitet og bør klargøres umiddelbart inden brug. Den maksimale tid, der må gå fra rekonstitution og fortynding med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til afslutningen af infusionen, er 1 time og 30 minutter.

PHELINUN er ikke forligeligt med infusionsopløsninger, der indeholder glukose.

Det anbefales, at der kun anvendes natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion.

Hvis der forekommer synlig uklarhed eller krystallisering i den rekonstituerede eller fortyndede opløsning, skal opløsningen kasseres.

Administration

PHELINUN er kun til intravenøs anvendelse.

Der kan være en risiko for ekstravasation, når PHELINUN administreres i perifere vener. I tilfælde af ekstravasation skal administrationen standses øjeblikkeligt, og et centralt venekateter skal benyttes.

Det anbefales, at PHELINUN som koncentrat (5 mg/ml) injiceres langsomt i porten til en hurtigtløbende infusionsopløsning.

Ved indgivelse af PHELINUN i høj dosis, med eller uden transplantation, anbefales det at administrere den fortyndede opløsning via et centralt venekateter for at undgå ekstravasation. Hvis langsom injektion af koncentratet (5 mg/ml) i en hurtigtløbende infusionsopløsning ikke er egnet, kan PHELINUN administreres yderligere fortyndet med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion i en "langsomtløbende" opløsning i en infusionspose.

Ved yderligere fortynding i en infusionsopløsning har PHELINUN nedsat stabilitet, og nedbrydningshastigheden øges hurtigt i takt med temperaturstigningen.

Det anbefales at indgive infusionen ved en temperatur under 25 °C.

Bortskaffelse

Opløsninger, der ikke er anvendt efter 1,5 time, bør kasseres i henhold til de gængse retningslinjer for håndtering og bortskaffelse af cytotoxiske lægemidler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoxiske lægemidler.

Indlægsseddel: Information til brugeren

PHELINUN 200 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning melphalan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får PHELINUN
3. Sådan vil du få PHELINUN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

PHELINUN indeholder det aktive stof melphalan, der tilhører gruppen af cytotoxiske lægemidler (kemoterapi), og det virker ved at reducere antallet af visse celler.

PHELINUN kan anvendes alene eller i kombination med andre lægemidler eller helkropsstråling til behandling af:

- forskellige typer knoglemarvskræft: myelomatose, akut lymfatisk leukæmi (ALL) og akut myeloid leukæmi (AML)
- malignt lymfom (Hodgkins lymfom og non-Hodgkins lymfom) – kræft, der påvirker en type hvide blodlegemer, der kaldes lymfocytter (celler, der bekæmper infektioner)
- neuroblastom, som er en type kræft, der spreder sig fra unormale nerveceller i kroppen
- fremskreden æggestokkræft
- fremskreden brystkræft

PHELINUN anvendes også, i kombination med andre cytotoxiske lægemidler, som forberedende medicinsk behandling inden blodstamcelletransplantation ved behandling af blodkræft hos voksne og ondartede og godartede blodforstyrrelser hos børn.

2. Det skal du vide, før du får PHELINUN

Spørg lægen til råds, hvis du er i tvivl om noget.

Du må ikke få PHELINUN

- hvis du er allergisk over for melphalan eller et af de øvrige indholdsstoffer i PHELINUN (angivet i punkt 6)
- hvis du er gravid (kun med hensyn til behandling inden blodstamcelletransplantation) eller ammer (se punkt 2 "Graviditet, amning og frugtbarhed").

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis du skal behandles med melphalan, vil dit blod blive overvåget omhyggeligt, da der er tale om et potent cytotoxisk lægemiddel, som forårsager et kraftigt fald i antallet af blodlegemer.

Inden behandling med melphalan skal du sige det til lægen, hvis noget af nedenstående er relevant for dig:

- hvis du for nylig har fået strålebehandling eller kræftlægemidler, da dette ofte nedsætter antallet af blodlegemer
- hvis du har tegn på infektion (feber, kulderystelser osv.). Ved behandling med melphalan kan lægen ordinere lægemidler som f.eks. antibiotika, svampemidler eller antivirale lægemidler til forebyggelse af infektioner. Lægen kan også overveje at give dig blodprodukter (f.eks. røde blodlegemer eller blodplader)
- hvis du har nyreproblemer eller nyresvigt (når nyrerne ikke fungerer godt nok). I så fald skal PHELINUN-dosen reduceres
- hvis du nogensinde har haft en blodprop i en vene (trombose). Anvendelse af melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid eller dexamethason kan øge risikoen for at udvikle blodpropper. Lægen kan beslutte at give dig lægemidler til forebyggelse af blodpropper.

Tilstrækkelig hydrering og forceret diurese (stor væskemængde, der indgives gennem en vene via drop) anbefales, når du får melphalan.

For at forebygge og behandle infektion vil du modtage lægemidler såsom infektionsbekæmpende midler.

For at forebygge og behandle komplikationer i mave-tarm-kanalen vil du modtage lægemidler såsom midler mod kvalme.

Børn og unge

Børn og unge kan være mere tilbøjelige til at udvikle alvorlige vejrtræknings- og mave-tarm-komplikationer. Sig det til lægen eller sygeplejersken med det samme, hvis du får vejrtræknings- eller mave-tarm-besvær.

Melphalan bør ikke anvendes som forberedende medicinsk behandling inden blodstamcelletransplantation hos unge over 12 år med akut myeloid leukæmi.

Sikkerheden og virkningen ved brug af melphalan som forberedende medicinsk behandling inden blodstamcelletransplantation hos børn under 2 år ved behandling af akut myeloid leukæmi og akut lymfatisk leukæmi er ikke klarlagt.

Brug af andre lægemidler sammen med PHELINUN

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler eller har brugt andre lægemidler for nylig. Det gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af nedenstående behandlinger:

- andre cytotoxiske lægemidler (kemoterapi)
- nalidixinsyre (et antibiotikum til behandling af urinvejsinfektioner). Det kan forårsage blødende tarmkatar med dødelig udgang hos børn, hvis det gives samtidig med melphalan-behandling
- busulfan (anvendes til behandling af en bestemt type kræft). Det er rapporteret, at indgivelse til børn af melphalan mindre end 24 timer efter den sidste orale busulfan-dosis kan påvirke udviklingen af toksiciteter (giftige virkninger)
- hvis du skal have en vaccination eller er blevet vaccineret for nylig, da nogle levende svækkede vacciner (f.eks. mod polio, mæslinger, fåresyge og røde hunde) kan medføre infektion, mens du behandles med melphalan.

Der er rapporteret om tilfælde af nedsat nyrefunktion, når ciclosporin anvendes til forebyggelse af *graft versus host*-sygdom efter blodstamcelletransplantation.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du får dette lægemiddel.

Graviditet

Blodstamcelletransplantation er kontraindiceret hos gravide kvinder. Hvad angår de andre indikationer, anbefales behandling med melphalan ikke under graviditet, da det kan forårsage permanent skade på fosteret.

Hvis du allerede er gravid, er det vigtigt, at du taler med lægen, før du får melphalan. Du og lægen skal afveje risiciene mod fordelene ved behandling med melphalan for dig og dit barn.

Du skal bruge sikker prævention og undgå graviditet, mens du eller din partner får melphalan, og i 6 måneder efter behandlingens afslutning.

Amning

Det er ukendt, om melphalan udskilles i human mælk. Du må ikke amme under behandling med PHELINUN.

Frugtbarhed

Melphalan kan påvirke æggestokkene og sæden, hvilket kan medføre ufrugtbarhed (manglende evne til at få børn).

Hos kvinder kan ægløsningen og dermed menstruationen ophøre (amenorré). Hos mænd kan der ses nedsat mængde eller fravær af levedygtige sædceller (baseret på fund i dyreforsøg). Derfor anbefales det, at mænd inden behandling får rådgivning om deponering af sæd.

Prævention til mænd og kvinder

Det anbefales, at mænd og kvinder, der får melphalan, bruger sikker prævention under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingens afslutning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan medføre kvalme og opkastning, som måske kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette lægemiddel indeholder også alkohol, der sandsynligvis kan have indvirkning på børn og unge (se punkt 2 "PHELINUN indeholder ethanol (alkohol)").

PHELINUN indeholder ethanol (alkohol)

Dette lægemiddel indeholder 1,6 g alkohol (ethanol) i hvert hætteglas med solvens, svarende til 42 mg/ml (0,42 % w/v). Mængden i hætteglasset med solvens til dette lægemidlet svarer til 40 ml øl eller 17 ml vin.

Voksne

Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne.

Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Hvis du er gravid eller ammer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du bruger dette lægemiddel. Se også afsnittet om graviditet ovenfor.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du bruger dette lægemiddel.

Børn og unge

Alkoholen i dette lægemiddel vil sandsynligvis påvirke børn og unge. Disse påvirkninger kan omfatte søvnighed og adfærdssændringer. Det kan også påvirke deres koncentrationsevne og evnen til at tage del i fysiske aktiviteter. Hvis du har epilepsi eller leverproblemer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du bruger dette lægemiddel.

Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Hvis du er gravid eller ammer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du bruger dette lægemiddel. Se også afsnittet om graviditet ovenfor.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du bruger dette lægemiddel.

PHELINUN indeholder propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder 24,9 g propylenglycol i hver 40 ml solvens, svarende til 0,62 g/ml.

Hvis dit barn er under 5 år, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du giver barnet dette lægemiddel, især hvis barnet får andre lægemidler, der indeholder propylenglycol eller alkohol.

Hvis du er gravid eller ammer, må du ikke bruge dette lægemiddel, medmindre lægen anbefaler det. Se også afsnittet om graviditet ovenfor.

Hvis du lider af en lever- eller nyresygdom, må du kun få dette lægemiddel efter aftale med lægen. Din læge kan udføre ekstra kontroller, mens du bruger dette lægemiddel.

Propylenglycolen i dette lægemiddel kan have samme virkning som at drikke alkohol og kan øge sandsynligheden for bivirkninger.

Brug kun dette lægemiddel, hvis lægen anbefaler det. Lægen kan udføre ekstra kontroller, mens du bruger dette lægemiddel.

PHELINUN indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 62,52 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 3 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

3. Sådan vil du få PHELINUN

PHELINUN vil altid blive givet til dig af en sundhedsperson med erfaring i anvendelse af kræftlægemidler eller stamcelletransplantation.

Lægen vil beregne dosen af PHELINUN ud fra din legemsoverflade eller legemsvægt, din sygdom og din nyrefunktion.

Når PHELINUN anvendes som forberedende behandling inden blodstamcelletransplantation, gives det altid i kombination med andre lægemidler.

Brug hos voksne

Det anbefalede dosisinterval er 100-200 mg/m² legemsoverflade. Dosen kan fordeles i lige store dele over 2 eller 3 på hinanden følgende dage.

Brug hos børn

Dosisregimet er som følger: én dosis på 100-240 mg/m² legemsoverflade. Dosen kan fordeles i lige store dele over 2 eller 3 på hinanden følgende dage.

Brug hos patienter med nedsat nyrefunktion

Dosen nedjusteres normalt i forhold til sværhedsgraden af nyreproblemerne.

Indgivelse

PHELINUN gives som infusion (drop) i en vene.

Hvis PHELINUN ved et uheld infunderes uden for venen og ind i det omgivende væv, eller hvis det siver fra venen og ud i vævet, bør indgivelsen af PHELINUN afbrydes øjeblikkeligt, da dette kan forårsage svær vævsskade. Dette giver typisk smerter, f.eks. en stikkende eller brændende fornemmelse. Hvis patienten ikke kan give udtryk for smerte, bør man være opmærksom på andre tegn som f.eks. rødme og hævelse ved injektionsstedet.

Hvis du har fået for meget PHELINUN

Hvis du tror, du har fået for meget PHELINUN eller har glemt en dosis, skal du sige det til lægen eller sygeplejersken.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Du skal straks kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever en eller flere af nedenstående bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du får nogen af følgende, skal du tale med din speciallæge eller straks tage på hospitalet:

- *Graft versus host*-sygdom efter blodstamcelletransplantation (når de transplanterede celler angriber din krop, hvilket kan være livstruende)
- Fald i antallet af cirkulerende celler og blodplader i blodet, hvilket kan føre til blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer), unormal blødning, blodansamling
- Infektion, der kan være alvorlig og livstruende
- Blødning i mave-tarm-kanalen
- Funktionsforstyrrelser i to eller flere organsystemer, hvilket kan give ubehag og være livstruende
- Hos kvinder: forstyrrelser i forplantningssystemet, herunder forstyrrelser i æggestokkene og for tidlig overgangsalder
- Hos mænd: fravær af sædceller i sæden (azoospermi)
- Septisk shock
- Forværring eller tilbagevenden af kræft, forekomst af en ny kræftsygdom
- Leukæmi, myelodysplastisk syndrom (en type blodkræft)
- Åndedrætsforstyrrelser: åndedrætssvigt, åndenød (akut respiratorisk distress-syndrom), lungebetændelse (pneumonitis, idiopatisk pneumonisyndrom), fortykkelse af vævet i lungerne (interstitiel lungesygdom, lungefibrose), blødning i lungerne
- Blodpropper i de små blodkar i hele kroppen, der kan beskadige hjernen, nyrerne og hjertet
- Hjerneblødning
- Leverforstyrrelser: toksisk skade på leveren, blokering af en levervene
- Nyreskade (akut nyreskade, nefrotisk syndrom), nedsat nyrefunktion
- Allergisk reaktion, tegn kan omfatte kløe, ødem, hududslæt, bevidsthedstab, vejrtrækningsbesvær, lavt blodtryk, hjertesvigt og død
- Kollaps (som følge af hjertestop)
- En sygdom, hvor de røde blodlegemer nedbrydes for tidligt, hvilket kan gøre dig meget træt, stakåndet og svimmel og give dig hovedpine eller gulfarve huden og øjene
- Hjerter-kar-forstyrrelser: forandringer og anomalier i hjertets evne til at pumpe, hvilket kan medføre væskeophobning, åndenød, træthed (hjertesvigt, hjertemuskulatlidelse) og inflammation omkring hjertet (perikardieffusion)
- Øget blodtryk i lungearterierne
- Alvorlige inflammatoriske og immunologiske komplikationer (hæmofagocytisk lymfohistiocytose)

- Svære hudskader (f.eks. læsioner, blærer, flagedannelse og i alvorlige tilfælde afskalning), der potentielt kan omfatte hele kroppen, og som kan være livstruende (Steven-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
- Blødning
- Blodpropper i en dyb vene, navnlig i benene (dyb venetrombose) og tilstopning af en lungearterie (blodprop i lungen)

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Hårtab (alopeci) – ved høje doser

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Kvalme
- Opkastning
- Diarré
- Betændelse i og omkring munden (stomatitis)
- Feber, kulderystelser
- Fravær af menstruation (amenorré)
- Hårtab (alopeci) – ved normale doser

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Hudforstyrrelse: rødme af huden med små sammenflydende knopper (makulopapuløst udslæt)
- Patienter med alvorlig blodsygdom kan føle sig varme eller opleve en prikkende fornemmelse

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Hudklø
- Leverproblemer, der kan ses i blodprøver eller forårsage gulsot (gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene)

Ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data):

- Blærebetændelse med blod i urinen
- Forhøjet kreatinin i blodet

Yderligere bivirkninger hos børn og unge

Børn og unge kan være mere tilbøjelige til at udvikle alvorlige vejrtræknings- og mave-tarm-komplikationer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset eller æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares i køleskab.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution og fortynding er produktet stabilt i 1 time og 30 minutter ved 25 °C. Den samlede tid fra rekonstitution og fortynding til fuldførelse af infusion må derfor ikke overstige 1 time og 30 minutter.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

PHELINUN indeholder:

- Aktivt stof: melphalan. 1 hætteglas med pulver indeholder 200 mg melphalan (som melphalanhydrochlorid). Efter rekonstitution med 40 ml solvens er opløsningens slutkoncentration 5 mg/ml melphalan.
- Øvrige indholdsstoffer:
Pulver: saltsyre (E507) og povidon (E1201)
Solvens: vand til injektionsvæsker, propylenglycol (E1520), ethanol og natriumcitrat (E331) (se pkt. 2).

Udseende og pakningsstørrelser

PHELINUN er et pulver og en solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pulveret leveres i et klart hætteglas i form af et hvidt til bleggult pulver eller kompakt masse.

Solvensen er en farveløs, klar opløsning, der leveres i et klart hætteglas.

Hver pakning med PHELINUN indeholder: 1 hætteglas med 200 mg pulver (melphalan) og 1 hætteglas med 40 ml solvens.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Italien

Tlf.: +39 0240700445

E-mail: adienne@adienne.com

Fremstiller

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Italien

Tlf.: +39.0331.581111

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italien

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

PHELINUN 200 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Som ved al kemoterapi i høje doser kræver klargøring og håndtering af dette lægemiddel en række forholdsregler for at sikre, at både sundhedspersonernes, omgivelsernes og patientens sikkerhed tilgodeses.

Ud over de sædvanlige forholdsregler til sikring af injektionspræparaters sterilitet skal følgende iagttages:

- Bær langærmet kittel og tætsluttende manchetter for at forhindre, at der kommer stænk fra opløsningen på huden.
- Bær operationsmaske og beskyttelsesbriller.
- Tag engangshandsker på efter aseptisk håndvask.
- Klargør opløsningen på et dertil indrettet område.
- Afbryd infusionen i tilfælde af ekstravasation.
- Bortskaf de materialer, der er brugt til klargøring af opløsningen (sprøjter, kompresser, underlag, hætteglas), i egnede beholdere.
- Destruér kontamineret affald.
- Håndtér udskillelsesprodukter og opkast med forsigtighed.

Hvis PHELINUN kommer i kontakt med huden, skal det berørte område straks vaskes grundigt med vand og sæbe.

Hvis lægemidlet ved et uheld kommer i kontakt med øjne eller slimhinder, skal øjnene eller slimhinderne skylles med rigeligt vand.

Det bør undgås at indånde lægemidlet.

Gravide kvinder bør undgå håndtering af cytotoxiske lægemidler.

Dosering

Voksne

Myelomatose, malignt lymfom (Hodgkins, non-Hodgkins lymfom), akut lymfatisk og myeloid leukæmi (ALL og AML), ovariecancer og mamma-adenokarcinom (høj dosis)

Dosisregimet er som følger: én dosis på 100-200 mg/m² legemsoverflade (ca. 2,5-5,0 mg/kg legemsvægt). Dosen kan fordeles i lige store dele over 2 eller 3 på hinanden følgende dage. Autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation er nødvendigt efter doser på over 140 mg/m² legemsoverflade.

Maligne hæmatologiske sygdomme inden allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Den anbefalede dosis er 140 mg/m² som en enkelt daglig infusion eller 70 mg/m² én gang dagligt to dage i træk.

Pædiatrisk population

Akut lymfatisk og myeloid leukæmi (høj dosis)

Dosisregimet er som følger: én dosis på 100-200 mg/m² legemsoverflade (ca. 2,5-5,0 mg/kg legemsvægt). Dosen kan fordeles i lige store dele over 2 eller 3 på hinanden følgende dage. Autolog

hæmatopoietisk stamcelletransplantation er nødvendigt efter doser på over 140 mg/m² legemsoverflade.

Neuroblastom hos børn

Den anbefalede dosis til konsolidering af et respons opnået ved en konventionel behandling er én enkeltdosis på 100-240 mg/m² legemsoverflade (indimellem fordelt i lige store dele over 3 på hinanden følgende dage) sammen med autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Infusion anvendes enten alene eller i kombination med strålebehandling og/eller andre cytotoxiske lægemidler.

Hæmatologiske sygdomme inden allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Den anbefalede dosis er som følger:

- Maligne hæmatologiske sygdomme: 140 mg/m² som en enkelt daglig infusion
- Godartede hæmatologiske sygdomme: 140 mg/m² som en enkelt daglig infusion eller 70 mg/m² én gang dagligt to dage i træk.

Tromboemboliske komplikationer

Tromboprophylakse skal som minimum administreres under de første 5 måneders behandling, navnlig hos patienter med forhøjet risiko for trombose. Beslutningen om antitrombotiske profylakseforanstaltninger skal tages efter nøje vurdering af de underliggende risici hos den enkelte patient (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det anbefales at sikre tilstrækkelig hydrering af patienter og forceret diurese og profylaktisk administration af antiinfektiva (bakterielle, fungale, virale) (se pkt. 4.4).

Forudgående behandling med cyclophosphamid forekommer at reducere sværhedsgraden af gastrointestinal skade forårsaget af højdosis PHELINUN, og der bør søges yderligere oplysninger i litteraturen (se pkt. 4.8).

Anvendelse af profylakseforanstaltninger såsom administration af antiinfektiva kan være nyttig (se pkt. 4.8).

Forekomsten af *graft versus host*-sygdom kan forhindres ved brug af immunsupprimerende behandling efter hæmatopoietisk stamcelletransplantation som profylakse (se pkt. 4.8).

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger ingen dosisanbefaling for administration af PHELINUN til ældre.

Konventionelle doser melphalan anvendes imidlertid hyppigt hos ældre.

Erfaringen med brug af høje doser melphalan hos ældre patienter er begrænset. Man bør derfor sørge for at sikre tilstrækkelig performancestatus og organfunktion inden brug af høje doser melphalan hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Doseringen bør justeres hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Clearance af melphalan er variabel, men kan være reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Melphalan i høj dosis sammen med hæmatopoietisk stamcellestøtte har også været anvendt med gode resultater hos dialyseafhængige patienter med terminalt nyresvigt.

Som en vejledning hvad angår behandling med melphalan uden hæmatopoietisk stamcellestøtte hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 til 50 ml/min), er en dosisreduktion på 50 % normal. Højdosis melphalan (over 140 mg/m²) uden hæmatopoietisk stamcellestøtte bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Hvad angår høje doser intravenøst melphalan (100-240 mg/m² legemsoverflade), afhænger behovet for dosisreduktion af nyreinsufficiensens sværhedsgrad og det terapeutiske behov samt af, om hæmatopoietiske stamceller geninfunderes. Melphalan-injektion bør administreres i doser på over 140 mg/m² med hæmatopoietisk stamcellestøtte.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med let nedsat leverfunktion, og der er utilstrækkelige data hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Klargøring af PHELINUN-opløsning

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning.

PHELINUN bør klargøres ved en temperatur under 25 °C; det frysetørrede pulver rekonstitueres med 40 ml solvens, hvorefter blandingen omrystes omhyggeligt, indtil der opnås en klar opløsning uden synlige partikler. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og uden partikler.

Medmindre koncentratet administreres i porten til en hurtigtløbende infusionsopløsning via injektionsport, skal den rekonstituerede opløsning inden administration fortyndes yderligere med et passende volumen natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion, så der opnås en endelig koncentration på mellem 0,45 og 4,0 mg/ml.

PHELINUN-koncentrat og -opløsning har begrænset stabilitet og bør klargøres umiddelbart inden brug. Den maksimale tid, der må gå fra rekonstitution og fortynding med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til afslutningen af infusionen, er 1 time og 30 minutter.

PHELINUN er ikke forligeligt med infusionsopløsninger, der indeholder glukose.

Det anbefales, at der kun anvendes natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion.

Hvis der forekommer synlig uklarhed eller krystallisering i den rekonstituerede eller fortyndede opløsning, skal opløsningen kasseres.

Administration

PHELINUN er kun til intravenøs anvendelse.

Der kan være en risiko for ekstravasation, når PHELINUN administreres i perifere vener. I tilfælde af ekstravasation skal administrationen standses øjeblikkeligt, og et centralt venekateter skal benyttes.

Det anbefales, at PHELINUN som koncentrat (5 mg/ml) injiceres langsomt i porten til en hurtigtløbende infusionsopløsning.

Ved indgivelse af PHELINUN i høj dosis, med eller uden transplantation, anbefales det at administrere den fortyndede opløsning via et centralt venekateter for at undgå ekstravasation. Hvis langsom injektion af koncentratet (5 mg/ml) i en hurtigtløbende infusionsopløsning ikke er egnet, kan PHELINUN administreres yderligere fortyndet med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion i en "langsomtløbende" opløsning i en infusionspose.

Ved yderligere fortynding i en infusionsopløsning har PHELINUN nedsat stabilitet, og nedbrydningshastigheden øges hurtigt i takt med temperaturstigningen.

Det anbefales at indgive infusionen ved en temperatur under 25 °C.

Bortskaffelse

Opløsninger, der ikke er anvendt efter 1,5 time, bør kasseres i henhold til de gængse retningslinjer for håndtering og bortskaffelse af cytotoxiske lægemidler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoxiske lægemidler.