

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PHELINUN 50 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

PHELINUN 200 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PHELINUN 50 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Melphalan (als Melphalanhydrochlorid).

Nach der Rekonstitution mit 10 ml Lösungsmittel beträgt die Endkonzentration der Lösung 5 mg/ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Wenn der Inhalt rekonstituiert ist, enthält eine Durchstechflasche 0,68 mmol (15,63 mg) Natrium, 400 mg Ethanol und 6,2 g Propylenglycol.

PHELINUN 200 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 200 mg Melphalan (als Melphalanhydrochlorid).

Nach der Rekonstitution mit 40 ml Lösungsmittel beträgt die Endkonzentration der Lösung 5 mg/ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Wenn der Inhalt rekonstituiert ist, enthält eine Durchstechflasche 2,72 mmol (62,52 mg) Natrium, 1,6 g Ethanol und 24,9 g Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Pulver: weißes bis blassgelbes gefriergetrocknetes Pulver oder weißer bis blassgelber gefriergetrockneter Kuchen.

Lösungsmittel: klare, farblose, flüssige Lösung.

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt zwischen 6,0 und 7,0 und die Osmolalität beträgt 75 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hochdosiertes PHELINUN, das als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln und/oder einer Ganzkörperbestrahlung angewendet wird, wird angewendet bei Behandlung von:

- multiplen Myelomen,
- malignen Lymphomen (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom),
- akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie,
- Neuroblastomen im Kindesalter,
- Eierstockkrebs,
- Mamma-Adenokarzinomen.

PHELINUN in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln wird angewendet bei Erwachsenen mit malignen hämatologischen Erkrankungen als Behandlung zur Konditionierung mit reduzierter Intensität (Reduced Intensity Conditioning, RIC) vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allogenen HSZT).

PHELINUN in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen als Konditionierungsregime vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei hämatologischen Erkrankungen, und zwar:

- als myeloablative Konditionierungstherapie (Myeloablative Conditioning, MAC) bei malignen hämatologischen Erkrankungen,
- als RIC-Behandlung bei nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von PHELINUN muss von einem Arzt überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Chemotherapeutika und in der Konditionierungsbehandlung vor der hämatopoetischen Stammzelltransplantation hat.

Dosierung

Erwachsene

Multipl. Myelom, malignes Lymphom (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom), akute lymphatische Leukämie und akute myeloische Leukämie (ALL und AML), Eierstockkrebs und Mamma-Adenokarzinome bei hoher Dosierung

Das Dosierungsschema lautet wie folgt: eine Dosis zwischen 100 mg/m² und 200 mg/m² Körperoberfläche (ca. 2,5 mg/kg Körpergewicht bis 5,0 mg/kg Körpergewicht). Die Dosis kann zu gleichen Teilen auf 2 oder 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden. Nach Dosen über 140 mg/m² Körperoberfläche ist eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation erforderlich.

Maligne hämatologische Erkrankungen vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Die empfohlene Dosis beträgt 140 mg/m² als einzelne tägliche Infusion oder 70 mg/m² einmal täglich über zwei aufeinanderfolgende Tage.

Kinder und Jugendliche

Akute lymphatische Leukämie und akute myeloische Leukämie bei hoher Dosierung

Das Dosierungsschema lautet wie folgt: eine Dosis zwischen 100 mg/m² und 200 mg/m² Körperoberfläche (ca. 2,5 mg/kg Körpergewicht bis 5,0 mg/kg Körpergewicht). Die Dosis kann zu gleichen Teilen auf 2 oder 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden. Nach Dosen über 140 mg/m² Körperoberfläche ist eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation erforderlich.

Neuroblastom im Kindesalter

Die empfohlene Dosis zur Konsolidierung eines mit einer konventionellen Behandlung erreichten Ansprechens ist eine Einzeldosis zwischen 100 mg/m² Körperoberfläche und 240 mg/m² Körperoberfläche (manchmal zu gleichen Teilen auf 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt), zusammen mit einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Die Infusion wird entweder allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.

Hämatologische Erkrankungen vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Die empfohlene Dosis lautet wie folgt:

- maligne hämatologische Erkrankungen: 140 mg/m² als einzelne tägliche Infusion;
- nicht-maligne hämatologische Erkrankungen: 140 mg/m² als einzelne tägliche Infusion oder 70 mg/m² einmal täglich über zwei aufeinanderfolgende Tage.

Thromboembolische Komplikationen

Eine Thromboseprophylaxe muss mindestens in den ersten 5 Monaten der Behandlung erfolgen, insbesondere bei Patienten, deren Thromboserisiko erhöht ist. Die Entscheidung zur Ergreifung antithrombotischer prophylaktischer Maßnahmen muss nach einer sorgfältigen Abwägung der zugrunde liegenden Risiken für den jeweiligen Patienten getroffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gibt keine Dosisempfehlung für die Anwendung von PHELINUN bei älteren Patienten. Bei älteren Patienten werden jedoch häufig konventionelle Dosismengen von Melphalan angewendet. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von hochdosiertem Melphalan bei älteren Patienten vor. Daher ist sich vor der Anwendung hoher Melphalan-Dosen bei älteren Patienten zu vergewissern, dass ein ausreichender Leistungsstatus und eine adäquate Organfunktion vorliegen.

Nierenfunktionsstörung

Die Dosierung ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.4). Die Clearance von Melphalan kann bei eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein, wenngleich dies variabel ist.

Hochdosiertes Melphalan mit hämatopoetischem Stammzell-Rescue wurde selbst bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erfolgreich angewendet. Für eine hochdosierte Melphalan-Behandlung ohne hämatopoetisches Stammzell-Rescue bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) ist eine Dosisreduzierung um 50 % üblich. Hochdosiertes Melphalan (über 140 mg/m²) ohne hämatopoetisches Stammzell-Rescue sollte bei Patienten mit einer schwereren Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden. Bei hohen intravenösen Melphalan-Dosen (100 mg/m² Körperoberfläche bis 240 mg/m² Körperoberfläche) ist die Notwendigkeit einer Dosisreduzierung vom Grad der Nierenfunktionsstörung, von der Frage, ob eine Reinfusion hämatopoetischer Stammzellen stattfindet, sowie von den therapeutischen Anforderungen abhängig. Melphalan sollte in Dosen über 140 mg/m² mit hämatopoetischer Stammzellen-Rescue gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur unzureichende Daten vor.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, eine ausreichende Hydratation und forcierte Diurese des Patienten sicherzustellen sowie prophylaktisch Antiinfektiva (gegen Bakterien, Pilze und Viren) zu geben (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid scheint die Schwere der durch hochdosiertes PHELINUN induzierten gastrointestinalen Schäden zu reduzieren; für detaillierte Informationen sollte hier die Literatur zurate gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Prophylaktische Maßnahmen wie die Gabe von Antiinfektiva können nützlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Das Auftreten einer GvHD kann durch die prophylaktische Anwendung einer immunsupprimierenden Therapie nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation verhindert werden (siehe Abschnitt 4.8).

PHELINUN ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

Bei peripherer intravenöser Anwendung von PHELINUN besteht das Risiko einer Extravasation. Im Falle einer Extravasation ist die Anwendung sofort zu unterbrechen und ein zentraler Venenkatheter zu verwenden.

Bei hochdosierter Anwendung mit oder ohne Transplantation wird eine Anwendung als Verdünnung über einen zentralen Venenkatheter empfohlen, um eine Extravasation zu vermeiden.

Es wird empfohlen, PHELINUN als Konzentrat (5 mg/ml) langsam in die Öffnung einer schnell laufenden Infusionslösung zu injizieren.

Wenn die langsame Injektion des Konzentrats (5 mg/ml) in eine schnell laufende Infusionslösung nicht angemessen ist, kann PHELINUN weiter verdünnt mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung in einer „langsam laufenden“ Lösung in einem Infusionsbeutel verabreicht werden. Die Gesamtdauer von der Zubereitung der Lösung bis zum Ende der Infusion sollte maximal 1 Stunde und 30 Minuten betragen. Wenn PHELINUN in einer Infusionslösung weiter verdünnt wird, hat es eine geringere Stabilität, und mit steigender Temperatur nimmt die Rate des Verfalls rapide zu.

Es wird empfohlen, die Infusion bei einer Temperatur unter 25 °C laufen zu lassen.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Die Zubereitung injizierbarer zytotoxischer Lösungen muss durch qualifiziertes medizinisches Fachpersonal mit Kenntnissen über die Handhabung von alkylierenden Mitteln erfolgen, sowie unter Bedingungen, bei denen der Schutz der Umgebung und die Sicherheit des medizinischen Fachpersonals gewährleistet sind.

Bei der Handhabung von Exkreten und Erbrochenem ist Vorsicht geboten. Schwangeres Personal ist zu warnen und muss die Handhabung von PHELINUN vermeiden.

Wenn PHELINUN versehentlich mit der Haut in Berührung kommt, muss die betroffene Stelle unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden.

Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen oder Schleimhäuten sind die betroffenen Stellen mit reichlich Wasser zu spülen.

Eine Inhalation des Arzneimittels ist zu vermeiden.

Überreste des Arzneimittels sowie alle Materialien, die für die Rekonstitution und Anwendung verwendet wurden, müssen gemäß den für Zytotoxika geltenden Standardverfahren und unter Beachtung der vor Ort geltenden Vorschriften bezüglich der Entsorgung gefährlicher Abfälle entsorgt werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (nur im Hinblick auf die Behandlung vor einer HSZT) und Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Melphalan kann örtliche Gewebeschädigungen verursachen. Im Falle einer Extravasation sollte das Arzneimittel nicht mittels direkter Injektion in eine periphere Vene appliziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die venöse okklusive Leberkrankheit ist eine schwerwiegende Komplikation, die während der Behandlung mit Melphalan auftreten kann.

Überwachung

Da Melphalan ein starkes myelosuppressives Mittel ist, ist es entscheidend, dass das Blutbild sorgfältig überwacht wird, um die Möglichkeit einer übermäßigen Myelosuppression und das Risiko einer irreversiblen Knochenmarkaplasie oder eines irreversiblen Knochenmarkversagens zu vermeiden.

Nach dem Absetzen der Behandlung kann sich eine Zytopenie weiter verschlimmern. Daher sollte die Behandlung beim ersten Anzeichen eines abnormal starken Abfalls der Leukozytenzahl oder einer schweren Thrombozytopenie vorübergehend unterbrochen werden.

Angesichts einer erhöhten Knochenmarktoxizität ist PHELINUN ist bei Patienten, die sich vor Kurzem einer Strahlen- oder Chemotherapie unterzogen haben, mit Vorsicht anzuwenden.

Es wird empfohlen, eine ausreichende Hydratation und forcierte Diurese des Patienten sicherzustellen sowie prophylaktisch Antiinfektiva (gegen Bakterien, Pilze und Viren) zu geben. Die Gabe von Blutprodukten sollte bei Bedarf in Erwägung gezogen werden.

Es wird empfohlen, den allgemeinen Zustand sowie den Zustand der Nieren von Patienten zu überwachen, die hohe Dosen PHELINUN erhalten.

Die Inzidenz von Diarrhö, Erbrechen und Stomatitis wird zur dosislimitierenden Toxizität bei Patienten, die hohe intravenöse Dosen PHELINUN in Kombination mit einer autologen Knochenmarktransplantation erhalten. Eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid scheint die Schwere der durch hochdosiertes PHELINUN induzierten gastrointestinalen Schäden zu reduzieren; für detaillierte Informationen sollte hier die Literatur zurate gezogen werden.

Mutagenität

Melphalan wirkt bei Tieren mutagen, und bei Patienten, die mit dem Arzneimittel behandelt wurden, wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

Karzinogenität

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome.

Berichten zufolge ist Melphalan leukämogen (akute Leukämie und myelodysplastische Syndrome). Nach einer Behandlung mit Melphalan für Erkrankungen wie Amyloidose, malignes Melanom, multiples Myelom, Makroglobulinämie, Kälteagglutininkrankheit und Eierstockkrebs wurde über das Auftreten von akuter Leukämie berichtet.

Wenn die Anwendung von Melphalan in Erwägung gezogen wird, muss das leukämogene Risiko gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden, insbesondere bei Anwendung in Kombination mit Thalidomid oder Lenalidomid und Prednison, da festgestellt wurde, dass diese Kombinationen das leukämogene Risiko erhöhen. Vor, während und nach der Behandlung muss der Arzt die Patienten mit den üblichen Kontrollen untersuchen, um eine Krebserkrankung frühzeitig zu erkennen und bei Bedarf eine Behandlung einzuleiten.

Solide Tumoren

Die Anwendung alkylierender Mittel wurde mit der Entstehung eines zweiten Primärtumors (Second Primary Malignancy, SPM) in Verbindung gebracht. Insbesondere bei Anwendung von Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison sowie in geringerem Ausmaß in Kombination mit

Thalidomid und Prednison wurde es mit einer höheren Wahrscheinlichkeit solider SPM bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom in Verbindung gebracht.

Thromboembolische Komplikationen

Die Anwendung von Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid oder Dexamethason wurde mit einem erhöhten Risiko thromboembolischer Komplikationen assoziiert. Insbesondere bei Patienten mit erhöhten Risikofaktoren für Thrombose müssen prophylaktische antithrombotische Maßnahmen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8). Sollten beim Patienten thromboembolische Komplikationen auftreten, muss die Behandlung unterbrochen und die standardmäßige Antikoagulantientherapie eingeleitet werden. Sobald der Patient durch die Antikoagulantientherapie stabilisiert wurde und die Komplikationen des thromboembolischen Zwischenfalls unter Kontrolle sind, kann Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder mit Thalidomid und Prednison oder mit Dexamethason nach Abwägung der Risiken und des Nutzens wieder mit der ursprünglichen Dosierung fortgesetzt werden. Der Patient muss die Antikoagulantientherapie während der Behandlung mit Melphalan fortsetzen.

Nierenfunktionsstörung

Da bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine erhebliche Knochenmarkdepression vorliegen kann, sind diese Patienten engmaschig zu überwachen.

Die Clearance von Melphalan kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die auch eine urämische Knochenmarkdepression haben können, verringert sein. Daher kann eine Dosisreduzierung notwendig sein, und diese Patienten sind engmaschig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Melphalan gefolgt von einer allogenen HSZT bei Kindern unter einem Alter von 2 Jahren mit AML ist nicht erwiesen, da für diese Alterskategorie Daten zur Sicherheit und zum Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) nicht getrennt berichtet werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Melphalan als Teil eines Konditionierungsregimes vor einer allogenen HSZT bei Kindern unter einem Alter von 2 Jahren mit ALL ist nicht erwiesen.

Aufgrund einer erhöhten transplantationsbedingten Mortalität sollte Melphalan nicht bei Jugendlichen über einem Alter von 12 Jahren mit AML als Konditionierungsregime gefolgt von einer allogenen HSZT angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ethanol

PHELINUN 50 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 0,4 g Alkohol (Ethanol) in jeder Durchstechflasche mit Lösungsmittel entsprechend 42 mg/ml (0,42 % w/v). Die Menge in 10 ml dieses Arzneimittels entspricht 10 ml Bier oder 4 ml Wein.

PHELINUN 200 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 1,6 g Alkohol (Ethanol) in jeder Durchstechflasche mit Lösungsmittel entsprechend 42 mg/ml (0,42 % w/v). Die Menge in 40 ml dieses Arzneimittels entspricht 40 ml Bier oder 17 ml Wein.

Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechselkapazität.

Erwachsene

Eine Dosis von 200 mg/m² dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde einer Exposition von 40 mg Ethanol /kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 6,67 mg/100 ml führen kann. Es ist unwahrscheinlich, dass die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel Auswirkungen auf i Erwachsene hat.

Kinder und Jugendliche

Eine Dosis von 240 mg/m² dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Kind von 8 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg würde einer Exposition von 76,8 mg Ethanol /kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 12,8 mg/100 ml führen kann.

Eine Dosis von 240 mg/m² dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Jugendlichen von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg würde einer Exposition von 110 mg/kg Ethanol entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 18,3 mg/100 ml führen kann.

Der Alkohol in diesem Arzneimittel hat wahrscheinlich Auswirkungen auf Kinder und Jugendliche. Dazu gehören Schläfrigkeit und Verhaltensänderungen. Es kann auch zu Beeinträchtigungen der Konzentrationsfähigkeit und der Fähigkeit zur Teilnahme an körperlichen Aktivitäten kommen. Zu berücksichtigen bei Kindern und Jugendlichen sowie Hochrisikogruppen wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie.

Propylenglycol

PHELINUN 50 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 6,2 g Propylenglycol pro 10 ml Lösungsmittel, entsprechend 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 24,9 g Propylenglycol pro 40 ml Lösungsmittel, entsprechend 0,62 g/ml.

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase - wie Ethanol - kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen.

Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Als Konsequenz sollte die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren oder stillenden Patientinnen im Einzelfall abgewogen werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z. B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

Im Zusammenhang mit hohen Dosen oder längerer Anwendung von Propylenglycol wurde über verschiedene unerwünschte Ereignisse berichtet, wie: Hyperosmolalität, Lactacidose; Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen; Kardiotoxizität (Arrhythmie,

Hypotonie), Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Depression, Koma, Krampfanfälle); Atemdepression, Dyspnoe; Leberfunktionsstörung; hämolytische Reaktion (intravasale Hämolyse) und Hämoglobinurie; Multiorganversagen.
Unerwünschte Wirkungen sind normalerweise nach Absetzen von Propylenglycol reversibel; in schwereren Fällen kann eine Hämodialyse erforderlich sein.

Eine medizinische Überwachung ist erforderlich.

Natrium

PHELINUN 50 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

PHELINUN 200 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 62,52 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen maximal empfohlenen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nalidixinsäure

Die intravenöse Anwendung von hochdosiertem PHELINUN zusammen mit Nalidixinsäure bei Kindern hat zuweilen zu hämorrhagischer Enterokolitis mit tödlichem Verlauf geführt. Die gleichzeitige Behandlung mit Melphalan und Nalidixinsäure sollte vermieden werden.

Busulfan

Bei Kindern und Jugendlichen wurde für das Behandlungsschema mit Busulfan und Melphalan berichtet, dass die Anwendung von Melphalan weniger als 24 Stunden nach der letzten peroralen Gabe von Busulfan die Entwicklung von Toxizitäten beeinflussen kann.

Ciclosporin

Bei Patienten, die einer Knochenmarktransplantation unterzogen wurden und zuvor mit hochdosiertem intravenösen Melphalan konditioniert wurden und anschließend Ciclosporin zur Vorbeugung einer Graft-versus-Host-Erkrankung erhielten, wurde eine eingeschränkte Nierenfunktion berichtet.

Abgeschwächte Lebendimpfstoffe

Es wurde ein Risiko allgemeiner Erkrankungen, die einen tödlichen Verlauf nehmen können, beschrieben. Das Risiko ist bei Patienten, die bereits aufgrund Ihrer Grunderkrankung immunsupprimiert sind, erhöht. Bei Verfügbarkeit sollten inaktivierte Impfstoffe angewendet werden (Poliomyelitis).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wie bei allen zytotoxischen Behandlungen sollten männliche und weibliche Patienten, die Melphalan erhalten, bis sechs Monate nach Behandlungsende wirksame und zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Melphalan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, aber aufgrund der mutagenen Eigenschaften und der strukturellen Ähnlichkeit zwischen Melphalan und bekannten teratogenen Verbindungen ist es möglich, dass Melphalan kongenitale Fehlbildungen bei Nachkommen behandelter Patienten verursacht.

Die Anwendung von Melphalan als Antikrebsbehandlung sollte nach Möglichkeit während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimesters, vermieden werden. In jedem Fall sollte bewertet werden, ob der Nutzen der Behandlung gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt.

Bei Schwangeren ist eine HSZT kontraindiziert. Daher ist Melphalan während der Schwangerschaft für diese Indikation kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Melphalan oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund seiner mutagenen Eigenschaften ist Melphalan während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Melphalan verursacht bei prämenopausalen Frauen eine Suppression der Eierstockfunktion, was bei einer erheblichen Anzahl von Patientinnen zu einer Amenorrhö führt.

Es gibt Hinweise aus tierexperimentellen Studien, dass Melphalan schädliche Wirkungen auf die Spermatogenese haben kann (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist es möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Sterilität führen könnte. Vor der Behandlung wird eine Samen-Kryokonservierung empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Melphalan hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist wahrscheinlich, dass bestimmte Nebenwirkungen von Melphalan, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen, diese Fähigkeit beeinträchtigen. Darüber hinaus enthält dieses Arzneimittel Alkohol, der wahrscheinlich Auswirkungen auf Kinder und Jugendliche hat (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische und gastrointestinale Toxizitäten und Erkrankungen des Immunsystems; diese werden als erwartete Folgen der Myelosuppression angesehen. Infektionen sowie akute und chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) wurden als die wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität im Kontext einer allogenen HSZT berichtet. Knochenmarkversagen, Stomatitis, Schleimhautentzündung, gastrointestinale Blutung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Amenorrhö, Erkrankungen der Eierstöcke und vorzeitige Menopause wurden ebenfalls häufig berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden anhand von Informationen, die in den Fachinformationen anderer Melphalan-haltiger Arzneimittel enthalten sind, durch die Überprüfung der veröffentlichten Literatur und mithilfe der europäischen EudraVigilance-Datenbank bezüglich der Anwendung von Melphalan im Rahmen von Kombinationsschemata für die allogene HSZT ermittelt. Mit Ausnahme des Stevens-Johnson-

Syndroms und der toxischen epidermalen Nekrolyse, die nur bei einem Patienten identifiziert wurden, wurden die für mindestens zwei Patienten berichteten UAW in der nachstehenden Tabelle erfasst. Die Häufigkeiten sind wie folgt beschrieben: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
	Gelegentlich	Septischer Schock
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Sekundärer Primärtumor, Sekundäre akute myeloische Leukämie Myelodysplastisches Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Myelosuppression, die zu Neutropenie führt, Thrombozytopenie Anämie
	Gelegentlich	Thrombotische Mikroangiopathie
	Selten	Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Akute Graft-versus-Host-Erkrankung Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung
	Selten	Überempfindlichkeit (Urtikaria, Ödem, Hautausschläge und anaphylaktischer Schock)
	Nicht bekannt	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Intrakranielle Blutung
Herzerkrankungen	Selten	Herzstillstand
	Nicht bekannt	Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hämorrhagie, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose, Idiopathisches Pneumonie-Syndrom, Lungenblutung, Respiratorische Insuffizienz, Akutes Atemnotsyndrom, Pneumonitis
	Nicht bekannt	Pulmonale Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis,

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
		Gastrointestinalblutung
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatotoxizität, Leberkrankheit mit Venenokklusion
	Selten	Leberfunktionstest anomal, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie nach hoher Dosis
	Häufig	Alopezie nach konventioneller Dosis
	Gelegentlich	Ausschlag makulo-papulös, Alopezie
	Selten	Pruritus
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Akute Nierenschädigung, Nierenversagen
	Nicht bekannt	Zystitis hämorrhagisch, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Amenorrhö, Nachlassen der ovariellen Funktion, Erkrankung der Ovarien, vorzeitige Menopause, Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schleimhautentzündung, Multiorgandysfunktionssyndrom, Pyrexie
	Gelegentlich	Wärmegefühl, Parästhesie
Untersuchungen	Nicht bekannt	Kreatinin im Blut erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und GvHD, waren, wenngleich sie nicht direkt mit Melphalan zusammenhängen, die wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität, insbesondere im Zusammenhang mit einer allogenen Transplantation.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Alle Patienten in der Zielpopulation haben aufgrund ihres immundefizienten Status ein Infektionsrisiko. Durch Melphalan induzierte Myelosuppression und immunsupprimierende Wirkungen können die Entstehung von Infektionen, die in den schwersten Manifestationen tödlich verlaufen können, begünstigen. Prophylaktische Maßnahmen wie die Gabe von Antiinfektiva können nützlich sein.

Graft-versus-Host-Erkrankung

Die GvHD ist eine sehr häufige Komplikation bei der allogenen HSZT. Bis zu $\approx 60\%$ der Patienten entwickeln eine akute und/oder chronische GvHD. Die Schwere der GvHD kann zwischen leicht und, in den schwersten Manifestationen der Erkrankung, tödlich variieren. Das Auftreten einer GvHD kann durch die prophylaktische Anwendung einer immunsupprimierenden Therapie nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation verhindert werden.

Kinder und Jugendliche

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Auf Grundlage der identifizierten Sicherheitsberichte in der Literatur scheinen Kinder und Jugendliche anfälliger als Erwachsene für das Auftreten respiratorischer Komplikationen zu sein. Insbesondere wurde berichtet, dass tödliche respiratorische Komplikationen bei Säuglingen unter einem Alter von 2 Jahren häufiger auftreten als bei Kindern und Jugendlichen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Auf Grundlage der identifizierten Sicherheitsberichte in der Literatur scheinen Kinder und Jugendliche anfälliger für das Auftreten gastrointestinaler Komplikationen zu sein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Gastrointestinale Effekte wie Übelkeit und Erbrechen sind die wahrscheinlichsten Anzeichen einer akuten intravenösen Überdosierung. Außerdem kann eine Schädigung der gastrointestinalen Schleimhaut auftreten. Diarrhö, die manchmal hämorrhagisch ist, wurde nach einer intravenösen Überdosierung berichtet. Die grundsätzliche toxische Wirkung ist eine Knochenmarkdepression, die zu Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie führt.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Das Blutbild ist nach einer Überdosierung mindestens vier Wochen lang engmaschig zu überwachen, bis Anzeichen für eine Erholung vorliegen. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen: bei Bedarf Bluttransfusion, Antibiotikatherapie und hämatopoetische Wachstumsfaktoren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Stickstofflost-Analoga, ATC-Code: L01AA03.

Wirkmechanismus

Melphalan ist ein bifunktionelles alkylierendes Mittel, das die Trennung und Replikation von DNA verhindert. Die Bildung von Carboniumzwischenstufen aus beiden Bis-2-Chlorethylgruppen ermöglicht die Alkylierung durch kovalente Bindung mit dem Stickstoff in Position 7 des in der DNA enthaltenen Guanins. Durch die so entstandene Quervernetzung der beiden DNA-Stränge wird die Zellreplikation verhindert.

Klinische Sicherheit und Wirksamkeit

Die Dokumentation zur Sicherheit und Wirksamkeit von PHELINUN in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln stammt aus einer Überprüfung der Literatur. Insgesamt gehen aus den Studien Wirksamkeitsergebnisse für 3.096 Patienten hervor; hiervon stammen 607 aus Studien, die nur Ergebnisse zu Kindern und Jugendlichen (unter einem Alter von 18 Jahren) berichteten. Die Endpunkte in diesen Studien waren das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), das krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS) das ereignisfreie Überleben (Event-Free Survival, EFS) und die nicht Rezidiv-assoziierte Mortalität (Non-Relapse Mortality, NRM). Die Ergebnisse veröffentlichter klinischer Studien, die die Wirksamkeit von Melphalan stützen, sind nachstehend zusammengefasst, aufgeteilt zwischen der erwachsenen und der pädiatrischen Population.

Erwachsene

Baron et al., 2015

In dieser retrospektiven Studie, die von der Acute Leukemia Working Party der European Group for Blood and Marrow Transplantation durchgeführt wurde, wurden die Ergebnisse für eine Kohorte von 394 AML-Patienten verglichen, die nach Anwendung der Kombination Fludarabin/Busulfan (n = 218) oder Fludarabin-/Melphalan (n = 176) eine HSZT mit von einem Geschwister stammenden Zellen erhielten. Die Busulfan-Dosis lag im Bereich von 7,1 mg/kg bis 8,9 mg/kg [peroral] bzw. 6,0 mg/kg bis 6,9 mg/kg [intravenös]; die Melphalan-Dosis lag im Bereich von 130 mg/m² bis 150 mg/m². Beide Dosierungen werden als RIC angesehen.

Nach 2 Jahren war das Rezidivrisiko für die Kombination Fludarabin/Melphalan (FM) im Vergleich zu Fludarabin/Busulfan (FB) bei AML-Patienten statistisch signifikant reduziert (FM 20 %, FB 30 %; p = 0,007); dies wurde in einer multivariaten Analyse bestätigt (HR 0,5, 95%-KI 0,3–0,8, p = 0,01).

Kawamura et al., 2017

Diese in Japan durchgeführte retrospektive Studie verglich die Transplantationsergebnisse von Patienten ab einem Alter von 50 Jahren mit AML, ALL oder MDS nach Anwendung von Fludarabin mit Melphalan (140 mg/m² i.v.) (FM, n = 423), Fludarabin mit mittleren Busulfan-Dosen (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n = 463) und Fludarabin mit mittleren Busulfan-Dosen (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n = 721). FM und FB2 werden als RIC-Regimes und FB4 als MAC-Regime angesehen. Nach 3 Jahren war das Rezidivrisiko für die Kombination Fludarabin/Melphalan im Vergleich zu Fludarabin mit mittlerer Busulfan-Dosis (FB2) bei AML-/ALL-/MDS-Patienten statistisch signifikant reduziert (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; p = 0,0027); dies wurde in einer multivariaten Analyse bestätigt (HR 0,56, 95%-KI 0,42–0,74, p < 0,001).

Eom et al., 2013

Diese in Südkorea durchgeführte Fall-Kontroll-Studie an Hochrisiko-ALL-Patienten in der ersten oder zweiten kompletten Remission verglich die Ergebnisse nach RIC (Melphalan 140 mg/m² und Fludarabin 150 mg/m²; n = 60) oder MAC (Ganzkörperbestrahlung 13,2 Gy + Cyclophosphamid 120 mg/kg; n = 120) für eine allogene HSZT: Die OS-Rate nach 5 Jahren betrug für die Kombination Fludarabin/Melphalan 54,5 %. Nach 5 Jahren gab es für die Kombination Fludarabin/Melphalan im Vergleich zu Ganzkörperbestrahlung/Cyclophosphamid bei den Hochrisiko-ALL-Patienten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der OS-Rate, obwohl die RIC-Patienten älter waren oder mehr Begleiterkrankungen hatten und daher für eine myeloablative Konditionierung nicht infrage kamen.

Kinder und Jugendliche

Maligne hämatologische Erkrankungen

In drei retrospektiven Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von PHELINUN in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln vor der allogenen HPZT bei Kindern und Jugendlichen mit malignen hämatologischen Erkrankungen, einschließlich AML und MDS, nachgewiesen.

Lucchini et al. 2017

Diese retrospektive Studie, die von der Acute Leukemia Working Party der European Group for Blood and Marrow Transplantation durchgeführt wurde, verglich die Ergebnisse für Kinder im Alter von > 2 bis < 18 Jahren, die sich einer ersten allogenen HSZT mit Zellen von einem übereinstimmenden

Geschwister oder unverwandten Spender für AML in der ersten kompletten Remission unterzogen, und zwar entweder nach Anwendung der Kombination Busulfan/Cyclophosphamid /Melphalan (140 mg/m^2) ($n = 133$), Busulfan/Cyclophosphamid ($n = 389$) oder Ganzkörperbestrahlung/Cyclophosphamid ($n = 109$). Alle Behandlungen werden als MAC angesehen. Nach 5 Jahren war die Rezidivrate für die Kombination Busulfan/Cyclophosphamid /Melphalan (BuCyMel) im Vergleich zu Ganzkörperbestrahlung/Cyclophosphamid (TBICy) und Busulfan/Cyclophosphamid (BuCy) statistisch signifikant reduziert: (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %; $p < 0,01$), bestätigt in einer multivariaten Analyse (OR 0,44, 95-%-KI 0,25–0,80; $p < 0,01$).

Die OS-Rate und die NRM-Rate nach 5 Jahren betrugen für das BuCyMel-Regime 76,6 % bzw. 10,8 %, wobei es zwischen den Gruppen in einer multivariaten Analyse nach 5 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der OS-Rate und der NRM-Rate gab.

Locatelli et al., 2015

Diese retrospektive Studie, die von der AIEOP-Gruppe durchgeführt wurde, analysierte die Ergebnisse von 143 Kindern, einschließlich 39 Patienten im Alter von 0–1 Jahren und 17 im Alter von 1–2 Jahren, die eine allogene HSZT erhielten, um die Remission nach Erreichen einer ersten kompletten Remission bei AML zu konsolidieren. Das Konditionierungsregime war Busulfan, Cyclophosphamid und Melphalan (140 mg/m^2).

In einer Subgruppenanalyse verschiedener Alterskategorien (< 1 Jahr, 1–2 Jahre, 2–10 Jahre, > 10 Jahre) gab es nach 8 Jahren hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es wurde keine Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Alter und den Endpunkten OS und transplantationsbedingte Mortalität berichtet.

Strahm et al., 2011

Diese retrospektive Studie, die von der European Working Group of MDS in Childhood durchgeführt wurde, analysierte 97 Kinder mit MDS, die nach Induktion mittels BuCyMel (Einzeldosis Melphalan 140 mg/m^2) mit einer allogenen HSZT behandelt wurden. Nach 5 Jahren betrugen die OS-rate 63 %, die EFS-Rate 59 % und die Rezidivrate 21 %.

In die Studie von Lucchini et al., 2017, wurden keine Kinder unter einem Alter von zwei Jahren aufgenommen, und die Studie von Locatelli et al., 2015, berichtete für diese Alterskategorie OS, Sicherheitsdaten und transplantationsbedingte Mortalität nicht separat. In der Studie von Sauer et al., 2019, in der das BuCyMel-Regime bei Kindern mit AML untersucht wurde, korrelierte die transplantationsbedingte Mortalität darüber hinaus mit einer Rate von 9 % bei Kindern unter einem Alter von 12 Jahren und 31 % bei älteren Kindern und Jugendlichen mit dem Alter. Daher ist die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter einem Alter von 2 Jahren mit AML nicht erwiesen, und Melphalan sollte bei Kindern im Alter von > 12 Jahren mit AML nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-maligne hämatologische Erkrankungen

In zehn Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von PHELINUN in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln vor einer allogenen HSZT bei insgesamt 504 Patienten der pädiatrischen Population (Altersspanne: 2 Monate bis 18 Jahre) mit nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen wie Thalassämie, Sichelzellanämie, hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH), X-chromosomalem lymphoproliferativem Syndrom, kombiniertem Immundefekt und allgemeinem variablem Immundefekt, schwerem kombiniertem Immundefekt (Severe Combined Immune Deficiency, SCID), Störungen mit Knochenmarkversagen vom Nicht-Fanconi-Anämie-Typ und Stoffwechselerkrankungen untersucht.

In den meisten Studien wurde ein RIC-Regime mit Alemtuzumab, Fludarabin und Melphalan 140 mg/m^2 angewendet. Die größte Studie wurde von Marsh et al. 2015 durchgeführt.

Marsh et al. 2015

In dieser retrospektiven Studie zu allogener HSZT bei nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen erhielten 210 Kinder ein RIC-Regime mit Alemtuzumab, Fludarabin und Melphalan 140 mg/m^2 . Das berichtete OS betrug nach 1 Jahr 78 % und nach 3 Jahren 69 %. Das Drei-Jahres-EFS betrug 84 % für Patienten, die sich einer Transplantation mit einem HLA-übereinstimmenden verwandten Spender

unterzogen, im Vergleich zu 64 %, 57 % bzw. 14 % für Patienten, die sich einer Transplantation mit einem übereinstimmenden nicht verwandten Spender, mit einem Spender mit Nichtübereinstimmung von Allel 1 bzw. mit einem Spender mit Nichtübereinstimmung von Allel 2 unterzogen ($p < 0,001$). 5 % benötigten eine Transplantation aufgrund eines Transplantatverlusts.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von oralem Melphalan ist sowohl hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten des Arzneimittels im Plasma als auch hinsichtlich der Spitzenplasmakonzentration hoch variabel. In Studien zur absoluten Bioverfügbarkeit von Melphalan lag die mittlere absolute Bioverfügbarkeit im Bereich von 56 % bis 85 %.

Zur Vermeidung der resorptiven Variabilität in Verbindung mit einer myeloablativen Behandlung kann die Verabreichung intravenös erfolgen.

Verteilung

Melphalan wird in die meisten Gewebe des Körpers verteilt. Melphalan ist in mäßigem Umfang an Plasmaproteine gebunden, die angegebene prozentuale Bindung beträgt 69 % bis 78 %. Es gibt Hinweise darauf, dass die Proteinbindung im Bereich der üblicherweise bei einer Standarddosistherapie erreichten Plasmakonzentrationen linear ist, bei den im Rahmen einer Hochdosistherapie erreichten Konzentrationen jedoch konzentrationsabhängig werden kann. Serumalbumin ist das wichtigste Bindungsprotein und macht ca. 55 % bis 60 % der Bindung aus; 20 % sind an das saure α 1-Glykoprotein gebunden. Zusätzlich haben Studien zur Bindung von Melphalan gezeigt, dass eine irreversible Komponente besteht, die der Alkylierungsreaktion mit den Plasmaproteinen zuzuschreiben ist.

Bei 28 Patienten, die wegen verschiedener maligner Erkrankungen Dosen zwischen 70 mg/m^2 Körperoberfläche und 200 mg/m^2 Körperoberfläche als 2- bis 20-minütige Infusion erhielten, betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State $40,2 \pm 18,3$ Liter und für das zentrale Kompartiment $18,2 \pm 11,7$ Liter.

Melphalan überwindet in begrenztem Ausmaß die Blut-Hirn-Schranke. Mehrere Prüfarzte entnahmen Liquorproben und fanden keine messbaren Arzneimittelmengen. In einer einzelnen Hochdosisstudie an Kindern wurden niedrige Konzentrationen im Liquor (~ 10 % der Konzentration im Plasma) beobachtet.

Biotransformation

Die chemische Hydrolyse von Melphalan zu Monohydroxymelphalan und Dihydroxymelphalan ist der wichtigste Stoffwechselweg beim Menschen. Diese Metaboliten sind inaktiv.

Aus *In-vivo*- und *In-vitro*-Daten lässt sich schlussfolgern, dass der spontane Abbau und nicht die enzymatische Metabolisierung die entscheidende Determinante für die Halbwertszeit des Arzneimittels beim Menschen ist.

Elimination

Bei 15 Kindern und 11 Erwachsenen, die intravenös hochdosiertes Melphalan (140 mg/m^2 Körperoberfläche) bei forcierter Diurese erhielten, wurden mittlere initiale und terminale Halbwertszeiten von $6,5 \pm 3,6$ Minuten bzw. $41,4 \pm 16,5$ Minuten gemessen. Bei 28 Patienten, die wegen verschiedener maligner Erkrankungen Dosen zwischen 70 mg/m^2 und 200 mg/m^2 Körperoberfläche als 2- bis 20-minütige Infusion erhielten, betrug die mittlere initiale bzw. terminale Halbwertszeit $8,8 \pm 6,6$ Minuten bzw. $73,1 \pm 45,9$ Minuten. Die mittlere Clearance wurde mit $564,6 \pm 159,1 \text{ ml/min}$ angegeben.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Die Melphalan-Clearance kann bei eingeschränkter Nierenfunktion verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ältere Patienten

Es wurde keine Korrelation zwischen dem Alter und der Melphalan-Clearance bzw. der terminalen Eliminationshalbwertszeit von Melphalan gezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

Melphalan war bei *Salmonella typhimurium* mutagen. Melphalan hat *in vitro* (Säugerzellen) und *in vivo* (Nagetiere) Chromosomenaberrationen verursacht.

Klinische Informationen zur potenziellen Toxizität von Melphalan sind in den Abschnitten 4.4 und 4.6 enthalten.

Karzinogenität

Melphalan wurde, wie andere alkylierende Mittel, als leukämogen angegeben. Nach einer Behandlung mit Melphalan für Erkrankungen wie Amyloidose, malignes Melanom, multiples Myelom, Makroglobulinämie, Kälteagglutininkrankheit und Eierstockkrebs wurde über das Auftreten von akuter Leukämie berichtet.

Wenn die Anwendung von Melphalan in Erwägung gezogen wird, muss der potenzielle therapeutische Nutzen gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

Reproduktionstoxizität und Fertilität

Melphalan war in Studien zur Reproduktionstoxizität nach Exposition gegenüber einer Einzeldosis bei Ratten teratogen. In Studien zur Reproduktionstoxizität bei wiederholter Gabe war Melphalan toxisch für das Muttertier und induzierte kongenitale Fehlbildungen.

Eine Einzeldosis Melphalan bei männlichen Mäusen induzierte Zytotoxizität und Chromosomenaberrationen in Samenzellen. Bei weiblichen Mäusen wurde eine reduzierte Anzahl von Jungtieren pro Wurf beobachtet. Nach einer Erholung war die Anzahl der Jungtiere pro Wurf im Laufe der Zeit ebenfalls reduziert; dies stand im Zusammenhang mit einer reduzierten Follikelzahl.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Salzsäure 36% (zur pH-Wert-Einstellung) (E507)
Povidon (E1201)

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke
Propylenglycol (E1520)
Ethanol
Natriumcitrat (E331)

6.2 Inkompatibilitäten

PHELINUN ist nicht mit Infusionslösungen kompatibel, die Glukose enthalten.
Es wird ausschließlich die Anwendung von 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) empfohlen.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PHELINUN 50 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre.

PHELINUN 200 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre.

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Nach Rekonstitution und Verdünnung wurde die chemische und physikalische Stabilität für 1 Stunde und 30 Minuten bei 25 °C nachgewiesen. Daher sollte die Gesamtzeit von der Rekonstitution und Verdünnung bis zum Ende der Infusion 1 Stunde und 30 Minuten nicht überschreiten.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen Zeit und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Die rekonstituierte Lösung sollte nicht gekühlt werden, da dies zu Ausflockungen führt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht kühlen.
Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver

Durchstechflasche aus Glas Typ 1, verschlossen mit einem Brombutyl-Gummistopfen und versiegelt mit einem Flip-off-Schnappdeckel aus Aluminium.

Lösungsmittel

Durchstechflasche aus Glas Typ 1, verschlossen mit einem Brombutyl-Gummistopfen und versiegelt mit einem Flip-off-Schnappdeckel aus Aluminium.

Packungsgröße: eine Durchstechflasche mit 50 mg oder 200 mg Melphalan und eine Durchstechflasche mit 10 ml oder 40 ml Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der PHELINUN-Lösung

Das Pulver sollte unmittelbar nach dem Öffnen der Durchstechflasche rekonstituiert werden. Die Zubereitung von PHELINUN hat bei einer Temperatur unter 25 °C zu erfolgen, indem das gefriergetrocknete Pulver mit 10 ml oder 40 ml Lösung rekonstituiert und unverzüglich kräftig geschüttelt wird, bis eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel erhalten wird. Es darf nur eine klare Lösung ohne Partikel verwendet werden.

Wenn das Konzentrat nicht über eine Injektionsöffnung in eine schnell laufende Infusionslösung gegeben wird, muss die rekonstituierte Lösung vor der Anwendung mit einem geeigneten Volumen an 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) weiter verdünnt werden, um eine Endkonzentration zwischen 0,45 mg/ml und 4,0 mg/ml zu erhalten.

PHELINUN Konzentrat und Lösung besitzen eine begrenzte Stabilität und sind unmittelbar vor der Anwendung zuzubereiten.

Die maximale Zeit zwischen der Rekonstitution und Verdünnung der Lösung in 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) und dem Ende der Infusion beträgt 1 Stunde und 30 Minuten.

Handhabung und Entsorgung

Die Zubereitung von PHELINUN sollte in einem speziell zu diesem Zweck vorgesehenen Bereich zubereitet werden. Medizinisches Fachpersonal benötigt geeignete Ausrüstung, einschließlich langärmliger Kleidung, Gesichtsschutz, Schutzhauben, Schutzbrille, steriler Einweghandschuhe, Arbeitsflächen-Schutzschilder, Behälter und Beutel zum Sammeln von Abfällen. Beschädigte Behälter sind als kontaminierter Abfall zu betrachten und mit denselben Vorsichtsmaßnahmen zu handhaben. Die Verfahren für die sichere Handhabung und Entsorgung antineoplastischer Mittel müssen von Angehörigen der Gesundheitsberufe oder medizinischem Personal befolgt werden und den aktuellen Empfehlungen für zytotoxische Arzneimittel entsprechen (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PHELINUN 50 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Melphalan

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 mg Melphalan (als Melphalanhydrochlorid)

Nach der Rekonstitution mit 10 ml Lösungsmittel beträgt die Endkonzentration der Lösung 5 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver: Salzsäure und Povidon

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, Propylenglycol, Ethanol und Natriumcitrat. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche mit 50 mg Pulver

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

verw. bis

Nach Rekonstitution/Verdünnung: Das Arzneimittel ist unverzüglich anzuwenden.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht kühlen.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1487/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Durchstechflasche mit Pulver****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

PHELINUN 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Melphalan

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg

6. WEITERE ANGABEN

Zytotoxisch

ADIENNE S.r.l. S.U.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Durchstechflasche mit Lösungsmittel****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für PHELINUN 50 mg

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nur zum Zweck des Lösens.

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 ml

6. WEITERE ANGABEN

ADIENNE S.r.l. S.U.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PHELINUN 200 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Melphalan

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Melphalan (als Melphalanhydrochlorid)

Nach der Rekonstitution mit 40 ml Lösungsmittel beträgt die Endkonzentration der Lösung 5 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver: Salzsäure und Povidon

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, Propylenglycol, Ethanol und Natriumcitrat. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche mit 200 mg Pulver

Eine Durchstechflasche mit 40 ml Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

verw. bis

Nach Rekonstitution/Verdünnung: Das Arzneimittel ist unverzüglich anzuwenden.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht kühlen.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1487/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, eingereicht wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Durchstechflasche mit Pulver

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PHELINUN 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Melphalan

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Melphalan (als Melphalanhydrochlorid)

Nach der Rekonstitution mit 40 ml Lösungsmittel beträgt die Endkonzentration der Lösung 5 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Hilfsstoffe: Salzsäure und Povidon. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulverkonzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche mit 200 mg Pulver

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

verw. bis

Nach Rekonstitution/Verdünnung: Das Arzneimittel ist unverzüglich anzuwenden.

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht kühlen.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1487/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Durchstechflasche mit Lösungsmittel****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für PHELINUN 200 mg

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nur zum Zweck des Lösens.

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 ml

6. WEITERE ANGABEN

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PHELINUN 50 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Melphalan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PHELINUN und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen PHELINUN verabreicht wird?
3. Wie ist PHELINUN anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PHELINUN aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PHELINUN und wofür wird es angewendet?

PHELINUN enthält einen Wirkstoff namens Melphalan, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die Zytotoxika genannt werden (wird auch als Chemotherapie bezeichnet), und wirkt, indem er die Anzahl bestimmter Zellen reduziert.

PHELINUN kann allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder mit einer Ganzkörperbestrahlung zur Behandlung folgender Erkrankungen angewendet werden:

- verschiedene Krebserkrankungen des Knochenmarks: multiples Myelom, akute lymphoblastische Leukämie (auch als akute lymphatische Leukämie (ALL) bezeichnet) und akute myeloische Leukämie (AML)
- malignes Lymphom (Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom): Krebserkrankungen, die einige Arten von weißen Blutkörperchen, die sogenannten Lymphozyten (Zellen, die Infektionen abwehren), betreffen
- Neuroblastom, eine Art von Krebs, die aus abnormalen Nervenzellen im Körper entsteht
- Eierstockkrebs im fortgeschrittenen Stadium
- Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium

PHELINUN wird außerdem in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln, als Vorbereitungsarzneimittel vor einer Transplantation von Blutstammzellen zur Behandlung von Blutkrebs bei Erwachsenen sowie von Krebs und nicht-krebsartigen Erkrankungen des Blutes bei Kindern und Jugendlichen angewendet.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen PHELINUN verabreicht wird?

Wenn Sie Zweifel haben, zögern Sie nicht, Ihren Arzt um Rat zu fragen.

PHELINUN darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Melphalan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn Sie schwanger sind (nur im Hinblick auf die Behandlung vor der Blutstammzelltransplantation) oder stillen (siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Sie mit Melphalan behandelt werden sollen, wird das Blut sorgfältig überwacht, da dieses Arzneimittel ein starkes Zytotoxikum ist, das die Anzahl der Blutzellen stark reduziert.

Teilen Sie Ihrem Arzt vor der Behandlung mit Melphalan mit, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:

- wenn Sie vor Kurzem einer Strahlentherapie unterzogen oder mit Krebsarzneimitteln behandelt wurden, da diese häufig die Anzahl der Blutzellen reduzieren;
- wenn Sie Anzeichen für eine Infektion aufweisen (Fieber, Schüttelfrost usw.). Wenn Sie mit Melphalan behandelt werden, kann Ihnen Ihr Arzt Arzneimittel wie Antibiotika, Anti-Pilzmittel oder antivirale Arzneimittel verschreiben, um Infektionen vorzubeugen. Ihr Arzt kann auch in Erwägung ziehen, Ihnen Blutprodukte zu geben (zum Beispiel rote Blutkörperchen und Blutplättchen);
- wenn Sie Nierenprobleme haben oder an Nierenversagen leiden (Ihre Nieren nicht gut genug arbeiten). In diesem Fall muss die PHELINUN-Dosis reduziert werden;
- wenn Sie jemals ein Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose) hatten. Die Anwendung von Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid oder Dexamethason kann das Risiko für die Entstehung von Blutgerinnseln erhöhen. Ihr Arzt kann beschließen, Ihnen Medikamente zu geben, um Letzteres zu verhindern.

Wenn Sie Melphalan erhalten, werden eine angemessene Hydratation und eine forcierte Diurese (Gabe großer Flüssigkeitsmengen in eine Vene über einen Tropf) empfohlen.

Zur Vermeidung und Behandlung von Infektionen erhalten Sie Medikamente wie Antiinfektiva. Zur Vermeidung und Behandlung von den Magen-Darm-Trakt betreffenden Komplikationen erhalten Sie Medikamente wie Antiemetika.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerwiegender der Atmung und den Magen-Darm-Trakt betreffender Komplikationen. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Störungen der Atmung oder des Magen-Darm-Trakts auftreten.

Melphalan sollte bei Jugendlichen über einem Alter von 12 Jahren mit akuter myeloischer Leukämie nicht als Vorbereitungsarzneimittel vor einer Blutstammzelltransplantation angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Melphalan als Vorbereitungsarzneimittel vor einer Blutstammzelltransplantation bei Kindern unter einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie und der akuten lymphatischen Leukämie ist nicht erwiesen.

Anwendung von PHELINUN zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, auch wenn es sich um Arzneimittel handelt, die ohne ärztliche Verschreibung erhältlich sind.

Informieren Sie insbesondere dann Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden:

- andere Zytotoxika (Chemotherapie)

- Nalidixinsäure (ein Antibiotikum zur Behandlung von Harnwegsinfektionen). Sie kann bei Kindern eine hämorrhagische Enterokolitis mit tödlichem Verlauf verursachen, wenn sie in Kombination mit Melphalan gegeben wird
- Busulfan (zur Behandlung einer bestimmten Krebsart). Bei Kindern wurde berichtet, dass die Anwendung von Melphalan weniger als 24 Stunden nach der letzten oralen Gabe von Busulfan die Entwicklung von Toxizitäten beeinflussen kann
- wenn Sie eine Impfung erhalten sollen oder vor Kurzem geimpft wurden, da manche abgeschwächten Lebendimpfstoffe (wie Polio, Masern, Mumps und Röteln) bei Ihnen vor Ihrer Behandlung mit Melphalan zu einer Infektion führen können.

Es wurde über Fälle von eingeschränkter Nierenfunktion berichtet, wenn Ciclosporin angewendet wird, um nach einer Blutstammzelltransplantation einer Graft-versus-Host-Reaktion vorzubeugen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten.

Schwangerschaft

Blutstammzelltransplantationen sind bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Für die anderen Indikationen wird die Behandlung mit Melphalan während der Schwangerschaft nicht empfohlen, weil sie den Fötus dauerhaft schädigen kann.

Wenn Sie bereits schwanger sind, ist es wichtig, mit Ihrem Arzt zu sprechen, bevor Sie Melphalan erhalten.

Sie und Ihr Arzt müssen die Risiken und den Nutzen der Behandlung mit Melphalan für Sie und Ihr Kind berücksichtigen.

Während Sie oder Ihr(e) Partner(in) Melphalan erhalten und während der 6 Monate danach müssen Sie angemessene Verhütungsmethoden anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Melphalan in die Muttermilch übergeht. Sie dürfen während der Behandlung mit PHELINUN nicht stillen.

Fertilität

Melphalan kann die Eierstöcke oder Spermien beeinträchtigen, was zu Unfruchtbarkeit (Unfähigkeit, ein Kind zu zeugen) führen kann.

Bei Frauen kann der Eisprung und somit die Menstruation aussetzen (Amenorrhö). Bei Männern kann es, auf Grundlage der Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien, zum Fehlen oder zu einer geringen Anzahl lebensfähiger Spermazellen kommen. Daher wird Männern empfohlen, vor der Behandlung ein Beratungsgespräch zur Spermakonservierung zu führen.

Verhütung bei Männern und Frauen

Männer und Frauen, die Melphalan anwenden, müssen während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach wirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Übelkeit und Erbrechen verursachen, was Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann. Darüber hinaus enthält dieses Arzneimittel Alkohol, der wahrscheinlich Auswirkungen auf Kinder und Jugendliche hat (siehe Abschnitt 2 „PHELINUN enthält Ethanol (Alkohol)“).

PHELINUN enthält Ethanol (Alkohol)

Dieses Arzneimittel enthält 0,4 g Alkohol (Ethanol) in jeder Durchstechflasche mit Lösungsmittel; dies entspricht 42 mg/ml (0,42 % w/v). Die Menge in der Durchstechflasche mit Lösungsmittel dieses Arzneimittels entspricht 10 ml Bier oder 4 ml Wein.

Erwachsene

Es ist unwahrscheinlich, dass die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel Auswirkungen auf Erwachsenen hat.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkung anderer Arzneimittel verändern.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Siehe auch die Informationen unter dem vorstehenden Punkt

„Schwangerschaft“.

Wenn Sie alkoholabhängig sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Kinder und Jugendliche

Der Alkohol in diesem Arzneimittel hat wahrscheinlich Auswirkungen auf Kinder und Jugendliche.

Dazu gehören Schläfrigkeit und Verhaltensveränderungen. Es kann auch zu Beeinträchtigungen der Konzentrationsfähigkeit und der Fähigkeit zur Teilnahme an körperlichen Aktivitäten kommen. Wenn Sie Epilepsie oder Leberproblemen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkung anderer Arzneimittel verändern.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, sprechen mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Siehe auch die Informationen unter dem vorstehenden Punkt

„Schwangerschaft“.

Wenn Sie alkoholabhängig sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

PHELINUN enthält Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 6,2 g Propylenglycol pro 10 ml Lösungsmittel, entsprechend 0,62 g/ml.

Wenn Ihr Kind jünger als 5 Jahre ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie ihm dieses Arzneimittel geben, insbesondere, wenn Ihr Kind gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen, es sei denn, Ihr Arzt hat es Ihnen empfohlen.. Siehe auch die Informationen unter dem vorstehenden Punkt

„Schwangerschaft“.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, es sei denn, Ihr Arzt hat es Ihnen empfohlen. Ihr Arzt führt möglicherweise zusätzliche Untersuchungen durch, während Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Propylenglycol kann die gleichen Wirkungen haben wie der Genuss von Alkohol und kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen erhöhen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nur auf Empfehlung eines Arztes an. Ihr Arzt führt möglicherweise zusätzliche Untersuchungen durch, während Sie dieses Arzneimittel anwenden.

PHELINUN enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird PHELINUN angewendet?

PHELINUN wird Ihnen stets von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Krebsarzneimitteln oder Stammzelltransplantationen verabreicht werden.

Ihr Arzt wird die PHELINUN-Dosis gemäß Ihrer Körperoberfläche oder Ihrem Gewicht und Ihrer Erkrankung sowie Ihrer Nierenfunktion berechnen.

Wenn PHELINUN als Behandlung vor einer Blutstammzelltransplantation angewendet wird, wird es stets in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet.

Anwendung bei Erwachsenen

Der empfohlene Dosisbereich ist 100 mg/m² Körperoberfläche bis 200 mg/m² Körperoberfläche. Die Dosis kann zu gleichen Teilen auf 2 oder 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Das Dosierungsschema lautet wie folgt: eine Dosis zwischen 100 mg/m² Körperoberfläche und 240 mg/m² Körperoberfläche. Die Dosis kann zu gleichen Teilen auf 2 oder 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosis ist je nach der Schwere des Nierenproblems in der Regel niedriger.

Anwendung

PHELINUN wird mittels Infusion (Tropfinfusion) in eine Vene verabreicht.

Wenn PHELINUN versehentlich außerhalb der Vene und in das umliegende Gewebe infundiert wird oder aus der Vene in das umliegende Gewebe austritt, sollte die Anwendung von PHELINUN unverzüglich unterbrochen werden, da dies zu schweren Gewebeschäden führen kann. Dies führt in der Regel zu Schmerzen wie Stechen und Brennen. Wenn die Patienten nicht zum Ausdruck bringen können, dass sie Schmerzen haben, sollte auf andere Zeichen wie Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle geachtet werden.

Wenn Sie eine größere Menge von PHELINUN erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass Sie zu viel erhalten oder eine Dosis versäumt haben, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sie sollten sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wenden, wenn bei Ihnen irgendwelche der folgenden Nebenwirkungen auftreten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie sofort Ihren Facharzt oder suchen Sie sofort ein Krankenhaus auf:

- Graft-versus-Host-Reaktion nach einer Blutstammzelltransplantation (bei der die transplantierten Zellen Ihren Körper angreifen, was potenziell lebensbedrohlich ist)
- Verminderung der zirkulierenden Blutzellen und Blutplättchen, was zu Anämie (verminderte Anzahl roter Blutkörperchen), abnormalen Blutungen und Hämatomen führen kann
- Infektionen, mitunter schwer und -lebensbedrohlich

- Blutungen im Magen-Darm-Trakt
- Funktionsstörung von zwei oder mehr Organsystemen, was zu Beschwerden führen und lebensbedrohlich sein kann
- Funktionsstörungen des weiblichen Fortpflanzungssystems, was zu einer Funktionsstörung der Eierstöcke und einer vorzeitigen Menopause führen kann
- Für Männer: Fehlen von Spermien in der Samenflüssigkeit (Azoospermie)
- Septischer Schock
- Fortschreiten, Rückfall oder Wiederauftreten einer Krebserkrankung, Auftreten einer neuen Krebserkrankung
- Leukämie, myelodysplastisches Syndrom (bestimmte Art von Blutkrebs)
- Atemwegserkrankungen: Atemversagen, Kurzatmigkeit, (akutes Atemnotsyndrom), Entzündung der Lungen (Pneumonitis, idiopathisches Pneumonie-Syndrom), Verdickung der Gewebe in den Lungen (interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose), Blutung in den Lungen
- Bildung von Blutgerinnseln in kleinen Blutgefäßen im ganzen Körper, die zu einer Schädigung von Gehirn, Nieren und Herz führt
- Blutung im Gehirn
- Lebererkrankungen: toxische Schädigung der Leber, Blockade einer Lebervene
- Nierenschädigung (akute Nierenschädigung, nephrotisches Syndrom), eingeschränkte Nierenfunktion
- Allergische Reaktion; zu den Anzeichen können Urtikaria, Ödem, Hautausschläge, Bewusstseinsverlust, erschwerte Atmung, niedriger Blutdruck, Herzinsuffizienz und Tod zählen
- Zusammenbruch (aufgrund von Herzstillstand)
- Eine Erkrankung, bei der rote Blutkörperchen vorzeitig abgebaut werden – dies kann zu starker Müdigkeit, Atemlosigkeit und Schwindelgefühl sowie zu Kopfschmerzen oder einer Gelbfärbung der Haut oder Augen führen
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Veränderungen und Anomalien bei der Fähigkeit des Herzens, Blut zu pumpen; dies führt zu Flüssigkeitsansammlung, Kurzatmigkeit und Müdigkeit (Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie) und Entzündungen im Bereich um das Herz (Perikarderguss)
- Erhöhter Blutdruck in den Lungenarterien
- Schwere entzündliche und immunologische Komplikationen (hämophagozytische Lymphohistiozytose)
- Schwere Hautschädigung (z. B. Läsionen, Blasenbildung, Abschuppung, in schweren Fällen Abschälen), die potenziell die gesamte Körperoberfläche betrifft und lebensbedrohlich sein kann (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)
- Blutung
- Bildung von Blutgerinnseln in einer tiefen Vene, insbesondere in den Beinen (tiefe Venenthrombose) und ein Verschluss der Lungenarterie (Lungenembolie)

Andere Nebenwirkungen umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Alopezie (Haarausfall) – für hohe Dosen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Entzündung im Bereich des Mundes (Stomatitis)
- Fieber, Schüttelfrost
- Ausbleiben der Menstruationsblutungen (Amenorrhö)
- Alopezie (Haarausfall) – für normale Dosen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- Hauterkrankung: Rötung der Haut mit kleinen zusammenlaufenden Erhebungen (makulopapulöser Ausschlag)
- Bei Patienten mit schwerwiegenden Bluterkrankungen können Hitzegefühl oder Kribbeln auftreten

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):

- Pruritus
- Leberprobleme, die sich in Ihren Bluttests bemerkbar machen oder Gelbsucht (Gelbfärbung des weißen Teils der Augen und der Haut) verursachen können

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Entzündung der Blase mit Blut im Urin
- Kreatinin im Blut erhöht

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern und Jugendlichen besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerwiegender die Atmung und den Magen-Darm-Trakt betreffender Komplikationen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PHELINUN aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflaschen und dem Karton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht kühlen.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution und Verdünnung wurde die Stabilität für 1 Stunde und 30 Minuten bei 25 °C nachgewiesen. Daher sollte die Gesamtzeit von der Rekonstitution und Verdünnung bis zum Ende der Infusion 1 Stunde und 30 Minuten nicht überschreiten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution sofort verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**Was PHELINUN enthält**

- Der Wirkstoff ist Melphalan. Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 mg Melphalan (als Melphalanhydrochlorid). Nach der Rekonstitution mit 10 ml Lösungsmittel beträgt die Endkonzentration der Lösung 5 mg/ml Melphalan.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Pulver: Salzsäure (E507) und Povidon (E1201)

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, Propylenglycol (E1520), Ethanol und Natriumcitrat (E331) (siehe Abschnitt 2).

Wie PHELINUN aussieht und Inhalt der Packung

PHELINUN ist ein Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Pulver ist in einer Durchstechflasche aus Klarglas mit weißem bis blassgelbem Pulver oder Kuchen enthalten. Das Lösungsmittel ist eine farblose, klare Lösung, die in einer Durchstechflasche aus Klarglas enthalten ist.

Jede Packung PHELINUN enthält: eine Durchstechflasche mit 50 mg Pulver (Melfalan) und eine Durchstechflasche mit 10 ml Lösung.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

PHELINUN 50 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wie bei allen hochdosierten chemotherapeutischen Behandlungen erfordert die Zubereitung und Handhabung dieses Arzneimittels eine Reihe von Sicherheitsvorkehrungen, um sowohl das medizinische Fachpersonal als auch dessen Umgebung zu schützen, wobei die für den Patienten erforderlichen Sicherheitsbedingungen zu berücksichtigen sind.

Zusätzlich zu den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zur Wahrung der Sterilität injizierbarer Präparate ist es notwendig:

- Kleidung mit langen Ärmeln und engen Ärmelbündchen zu tragen, um ein Verspritzen der Lösung auf die Haut zu verhindern;
- eine chirurgische Einwegmaske und eine Schutzbrille zu tragen;
- nach dem aseptischen Händewasch-Verfahren Einweghandschuhe anzuziehen;
- die Lösung in einem speziell zu diesem Zweck vorgesehenen Bereich zuzubereiten;
- die Infusion im Falle einer Extravasation zu unterbrechen;
- die für die Zubereitung der Lösung verwendeten Materialien (Spritzen, Kompressen, Felder, Durchstechflasche) in für diesen Zweck vorgesehenen Behältern zu entsorgen;
- kontaminierte Abfälle zu vernichten;
- Exkrete und Erbrochenes mit Vorsicht zu behandeln.

Wenn PHELINUN versehentlich mit der Haut in Berührung kommt, muss die betroffene Stelle unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden.

Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen oder Schleimhäuten sind die betroffenen Stellen mit reichlich Wasser zu spülen.

Eine Inhalation des Arzneimittels ist zu vermeiden.

Schwangere sollten die Handhabung zytotoxischer Arzneimittel vermeiden.

Dosierung

Erwachsene

Multiples Myelom, malignes Lymphom (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom), akute lymphatische Leukämie und akute myeloische Leukämie (ALL und AML), Eierstockkrebs und Mamma-Adenokarzinome bei hoher Dosierung

Das Dosierungsschema lautet wie folgt: eine Dosis zwischen 100 mg/m² und 200 mg/m² Körperoberfläche (ca. 2,5 mg/kg Körpergewicht bis 5,0 mg/kg Körpergewicht). Die Dosis kann zu gleichen Teilen auf 2 oder 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden. Nach Dosen über 140 mg/m² Körperoberfläche ist eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation erforderlich.

Maligne hämatologische Erkrankungen vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Die empfohlene Dosis beträgt 140 mg/m² als einzelne tägliche Infusion oder 70 mg/m² einmal täglich über zwei aufeinanderfolgende Tage.

Kinder und Jugendliche

Akute lymphatische Leukämie und akute myeloische Leukämie bei hoher Dosierung

Das Dosierungsschema lautet wie folgt: eine Dosis zwischen 100 mg/m² und 200 mg/m² Körperoberfläche (ca. 2,5 mg/kg Körpergewicht bis 5,0 mg/kg Körpergewicht). Die Dosis kann zu gleichen Teilen auf 2 oder 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden. Nach Dosen über 140 mg/m² Körperoberfläche ist eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation erforderlich.

Neuroblastom im Kindesalter

Die empfohlene Dosis zur Konsolidierung eines mit einer konventionellen Behandlung erreichten Ansprechens ist eine Einzeldosis zwischen 100 mg/m² Körperoberfläche und 240 mg/m² Körperoberfläche (manchmal zu gleichen Teilen auf 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt), zusammen mit einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Die Infusion wird entweder allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.

Hämatologische Erkrankungen vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Die empfohlene Dosis lautet wie folgt:

- maligne hämatologische Erkrankungen: 140 mg/m² als einzelne tägliche Infusion;

- nicht-maligne hämatologische Erkrankungen: 140 mg/m² als einzelne tägliche Infusion oder 70 mg/m² einmal täglich über zwei aufeinanderfolgende Tage.

Thromboembolische Komplikationen

Eine Thromboseprophylaxe muss mindestens in den ersten 5 Monaten der Behandlung erfolgen, insbesondere bei Patienten, deren Thromboserisiko erhöht ist. Die Entscheidung zur Ergreifung antithrombotischer prophylaktischer Maßnahmen muss nach einer sorgfältigen Abwägung der zugrunde liegenden Risiken für den jeweiligen Patienten getroffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Es wird empfohlen, eine ausreichende Hydratation und forcierte Diurese des Patienten sicherzustellen sowie prophylaktisch Antiinfektiva (gegen Bakterien, Pilze und Viren) zu geben (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid scheint die Schwere der durch hochdosiertes PHELINUN induzierten gastrointestinalen Schäden zu reduzieren; für detaillierte Informationen sollte hier die Literatur zurate gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Prophylaktische Maßnahmen wie die Gabe von Antiinfektiva können nützlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Das Auftreten einer GvHD kann durch die prophylaktische Anwendung einer immunsupprimierenden Therapie nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation verhindert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gibt keine Dosisempfehlung für die Anwendung von PHELINUN bei älteren Patienten. Bei älteren Patienten werden jedoch häufig konventionelle Dosismengen von Melphalan angewendet. Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zur Anwendung von hochdosiertem Melphalan bei älteren Patienten vor. Daher ist sich vor der Anwendung hoher Melphalan-Dosen bei älteren Patienten zu vergewissern, dass ein ausreichender Leistungsstatus und eine adäquate Organfunktion vorliegen.

Nierenfunktionsstörung

Die Dosierung ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.4). Die Clearance von Melphalan kann bei eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein, wenngleich dies variabel ist.

Hochdosiertes Melphalan mit hämatopoetischem Stammzell-Rescue wurde selbst bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erfolgreich angewendet. Für eine hochdosierte Melphalan-Behandlung ohne hämatopoetisches Stammzell-Rescue bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) ist eine Dosisreduzierung um 50 % üblich. Hochdosiertes Melphalan (über 140 mg/m²) ohne hämatopoetisches Stammzell-Rescue sollte bei Patienten mit einer schwereren Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Bei hohen intravenösen Melphalan-Dosen (100 mg/m² Körperoberfläche bis 240 mg/m² Körperoberfläche) ist die Notwendigkeit einer Dosisreduzierung vom Grad der Nierenfunktionsstörung, von der Frage, ob eine Reinfusion hämatopoetischer Stammzellen stattfindet, sowie von den therapeutischen Anforderungen abhängig. Melphalan sollte in Dosen über 140 mg/m² mit hämatopoetischer Stammzellen-Rescue gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur unzureichende Daten vor.

Zubereitung der PHELINUN-Lösung

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Anzeichen von Nichtverwendbarkeit bemerken.

Die Zubereitung von PHELINUN hat bei einer Temperatur unter 25 °C zu erfolgen, indem das gefriergetrocknete Pulver mit 10 ml Lösung rekonstituiert und unverzüglich kräftig geschüttelt wird, bis eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel erhalten wird. Es dürfen nur klare, farblose Lösungen ohne Partikel verwendet werden.

Wenn das Konzentrat nicht über eine Injektionsöffnung in eine schnell laufende Infusionslösung gegeben wird, muss die rekonstituierte Lösung vor der Anwendung mit einem geeigneten Volumen an 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) weiter verdünnt werden, um eine Endkonzentration zwischen 0,45 mg/ml und 4,0 mg/ml zu erhalten.

PHELINUN Konzentrat und Lösung besitzen eine begrenzte Stabilität und sind unmittelbar vor der Anwendung zuzubereiten. Die maximale Zeit zwischen der Rekonstitution und Verdünnung in 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) und dem Ende der Infusion beträgt 1 Stunde und 30 Minuten.

PHELINUN ist nicht mit Infusionslösungen kompatibel, die Glukose enthalten.

Es wird ausschließlich die Anwendung von 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) empfohlen.

Sollte in den rekonstituierten oder verdünnten Lösungen eine Trübung oder Kristallisierung sichtbar sein, muss das Präparat verworfen werden.

Art der Anwendung

PHELINUN ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

Bei peripherer intravenöser Anwendung von PHELINUN besteht das Risiko einer Extravasation. Im Falle einer Extravasation ist die Anwendung sofort zu unterbrechen und ein zentraler Venenkatheter zu verwenden.

Es wird empfohlen, PHELINUN als Konzentrat (5 mg/ml) langsam in die Öffnung einer schnell laufenden Infusionslösung zu injizieren.

Wenn mit oder ohne Transplantation hochdosiertes PHELINUN angewendet wird, wird eine Anwendung als Verdünnung über einen zentralen Venenkatheter empfohlen, um eine Extravasation zu vermeiden. Wenn die langsame Injektion des Konzentrats (5 mg/ml) in eine schnell laufende Infusionslösung nicht angemessen ist, kann PHELINUN weiter verdünnt mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung in einer „langsam laufenden“ Lösung in einem Infusionsbeutel verabreicht werden.

Wenn PHELINUN in einer Infusionslösung weiter verdünnt wird, hat es eine geringere Stabilität, und mit steigender Temperatur nimmt die Rate des Verfalls rapide zu.

Es wird empfohlen, die Infusion bei einer Temperatur unter 25 °C laufen zu lassen.

Beseitigung

Sämtliche nach 1,5 Stunden nicht verwendeten Lösungen sind gemäß den Standardrichtlinien für die Handhabung und Entsorgung zytotoxischer Arzneimittel zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel zu beseitigen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PHELINUN 200 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Melphalan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PHELINUN und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen PHELINUN verabreicht wird?
3. Wie ist PHELINUN anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PHELINUN aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PHELINUN und wofür wird es angewendet?

PHELINUN enthält einen Wirkstoff namens Melphalan, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die Zytotoxika genannt werden (wird auch als Chemotherapie bezeichnet), und wirkt, indem er die Anzahl bestimmter Zellen reduziert.

PHELINUN kann allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder mit einer Ganzkörperbestrahlung zur Behandlung folgender Erkrankungen angewendet werden:

- verschiedene Krebserkrankungen des Knochenmarks: multiples Myelom, akute lymphoblastische Leukämie (auch als akute lymphatische Leukämie (ALL) bezeichnet) und akute myeloische Leukämie (AML)
- malignes Lymphom (Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom): Krebserkrankungen, die einige Arten von weißen Blutkörperchen, die sogenannten Lymphozyten (Zellen, die Infektionen abwehren), betreffen
- Neuroblastom, eine Art von Krebs, die aus abnormalen Nervenzellen im Körper entsteht
- Eierstockkrebs im fortgeschrittenen Stadium
- Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium

PHELINUN wird außerdem in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln, als Vorbereitungsarzneimittel vor einer Transplantation von Blutstammzellen zur Behandlung von Blutkrebs bei Erwachsenen sowie von Krebs und nicht-krebsartigen Erkrankungen des Blutes bei Kindern und Jugendlichen angewendet.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen PHELINUN verabreicht wird?

Wenn Sie Zweifel haben, zögern Sie nicht, Ihren Arzt um Rat zu fragen.

PHELINUN darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Melphalan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn Sie schwanger sind (nur im Hinblick auf die Behandlung vor der Blutstammzelltransplantation) oder stillen (siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Sie mit Melphalan behandelt werden sollen, wird das Blut sorgfältig überwacht, da dieses Arzneimittel ein starkes Zytotoxikum ist, das die Anzahl der Blutzellen stark reduziert.

Teilen Sie Ihrem Arzt vor der Behandlung mit Melphalan mit, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:

- wenn Sie vor Kurzem einer Strahlentherapie unterzogen oder mit Krebsarzneimitteln behandelt wurden, da diese häufig die Anzahl der Blutzellen reduzieren;
- wenn Sie Anzeichen für eine Infektion aufweisen (Fieber, Schüttelfrost usw.). Wenn Sie mit Melphalan behandelt werden, kann Ihnen Ihr Arzt Arzneimittel wie Antibiotika, Anti-Pilzmittel oder antivirale Arzneimittel verschreiben, um Infektionen vorzubeugen. Ihr Arzt kann auch in Erwägung ziehen, Ihnen Blutprodukte zu geben (zum Beispiel rote Blutkörperchen und Blutplättchen);
- wenn Sie Nierenprobleme haben oder an Nierenversagen leiden (Ihre Nieren nicht gut genug arbeiten). In diesem Fall muss die PHELINUN-Dosis reduziert werden;
- wenn Sie jemals ein Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose) hatten. Die Anwendung von Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid oder Dexamethason kann das Risiko für die Entstehung von Blutgerinnseln erhöhen. Ihr Arzt kann beschließen, Ihnen Medikamente zu geben, um Letzteres zu verhindern.

Wenn Sie Melphalan erhalten, werden eine angemessene Hydratation und eine forcierte Diurese (Gabe großer Flüssigkeitsmengen in eine Vene über einen Tropf) empfohlen.

Zur Vermeidung und Behandlung von Infektionen erhalten Sie Medikamente wie Antiinfektiva.

Zur Vermeidung und Behandlung von den Magen-Darm-Trakt betreffenden Komplikationen erhalten Sie Medikamente wie Antiemetika.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerwiegender der Atmung und den Magen-Darm-Trakt betreffender Komplikationen. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Störungen der Atmung oder des Magen-Darm-Trakts auftreten.

Melphalan sollte bei Jugendlichen über einem Alter von 12 Jahren mit akuter myeloischer Leukämie nicht als Vorbereitungsarzneimittel vor einer Blutstammzelltransplantation angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Melphalan als Vorbereitungsarzneimittel vor einer Blutstammzelltransplantation bei Kindern unter einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie und der akuten lymphatischen Leukämie ist nicht erwiesen.

Anwendung von PHELINUN zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, auch wenn es sich um Arzneimittel handelt, die ohne ärztliche Verschreibung erhältlich sind.

Informieren Sie insbesondere dann Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden:

- andere Zytotoxika (Chemotherapie)
- Nalidixinsäure (ein Antibiotikum zur Behandlung von Harnwegsinfektionen). Sie kann bei Kindern eine hämorrhagische Enterokolitis mit tödlichem Verlauf verursachen, wenn sie in Kombination mit Melphalan gegeben wird

- Busulfan (zur Behandlung einer bestimmten Krebsart). Bei Kindern wurde berichtet, dass die Anwendung von Melphalan weniger als 24 Stunden nach der letzten oralen Gabe von Busulfan die Entwicklung von Toxizitäten beeinflussen kann.
- wenn Sie eine Impfung erhalten sollen oder vor Kurzem geimpft wurden, da manche abgeschwächten Lebendimpfstoffe (wie Polio, Masern, Mumps und Röteln) bei Ihnen vor Ihrer Behandlung mit Melphalan zu einer Infektion führen können.

Es wurde über Fälle von eingeschränkter Nierenfunktion berichtet, wenn Ciclosporin angewendet wird, um nach einer Blutstammzelltransplantation einer Graft-versus-Host-Reaktion vorzubeugen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten.

Schwangerschaft

Blutstammzelltransplantationen sind bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Für die anderen Indikationen wird die Behandlung mit Melphalan während der Schwangerschaft nicht empfohlen, weil sie den Fötus dauerhaft schädigen kann.

Wenn Sie bereits schwanger sind, ist es wichtig, mit Ihrem Arzt zu sprechen, bevor Sie Melphalan erhalten.

Sie und Ihr Arzt müssen die Risiken und den Nutzen der Behandlung mit Melphalan für Sie und Ihr Kind berücksichtigen.

Während Sie oder Ihr(e) Partner(in) Melphalan erhalten und während der 6 Monate danach müssen Sie angemessene Verhütungsmethoden anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Melphalan in die Muttermilch übergeht. Sie dürfen während der Behandlung mit PHELINUN nicht stillen.

Fertilität

Melphalan kann die Eierstöcke oder Spermien beeinträchtigen, was zu Unfruchtbarkeit (Unfähigkeit, ein Kind zu zeugen) führen kann.

Bei Frauen kann der Eisprung und somit die Menstruation aussetzen (Amenorrhö). Bei Männern kann es, auf Grundlage der Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien, zum Fehlen oder zu einer geringen Anzahl lebensfähiger Spermazellen kommen. Daher wird Männern empfohlen, vor der Behandlung ein Beratungsgespräch zur Spermakonservierung zu führen.

Verhütung bei Männern und Frauen

Männer und Frauen, die Melphalan anwenden, müssen während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach wirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Übelkeit und Erbrechen verursachen, was Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann. Darüber hinaus enthält dieses Arzneimittel Alkohol, der wahrscheinlich Auswirkungen auf Kinder und Jugendliche hat (siehe Abschnitt 2 „PHELINUN enthält Ethanol (Alkohol)“.

PHELINUN enthält Ethanol (Alkohol)

Dieses Arzneimittel enthält 1,6 g Alkohol (Ethanol) in jeder Durchstechflasche mit Lösungsmittel; dies entspricht 42 mg/ml (0,42 % w/v). Die Menge in der Durchstechflasche mit Lösungsmittel dieses Arzneimittels entspricht 40 ml Bier oder 17 ml Wein.

Erwachsene

Es ist unwahrscheinlich, dass die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel Auswirkungen auf Erwachsenen hat.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkung anderer Arzneimittel verändern. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Siehe auch die Informationen unter dem vorstehenden Punkt „Schwangerschaft“. Wenn Sie alkoholabhängig sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Kinder und Jugendliche

Der Alkohol in diesem Arzneimittel hat wahrscheinlich Auswirkungen auf Kinder und Jugendliche. Dazu gehören Schläfrigkeit und Verhaltensveränderungen. Es kann auch zu Beeinträchtigungen der Konzentrationsfähigkeit und der Fähigkeit zur Teilnahme an körperlichen Aktivitäten kommen. Wenn Sie Epilepsie oder Leberproblemen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkung anderer Arzneimittel verändern. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, sprechen mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Siehe auch die Informationen unter dem vorstehenden Punkt „Schwangerschaft“. Wenn Sie alkoholabhängig sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

PHELINUN enthält Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 24,9 g Propylenglycol pro 40 ml Lösungsmittel, entsprechend 0,62 g/ml. Wenn Ihr Kind jünger als 5 Jahre ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie ihm dieses Arzneimittel geben, insbesondere, wenn Ihr Kind gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen, es sei denn, Ihr Arzt hat es Ihnen empfohlen.. Siehe auch die Informationen unter dem vorstehenden Punkt „Schwangerschaft“.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, es sei denn, Ihr Arzt hat es Ihnen empfohlen. Ihr Arzt führt möglicherweise zusätzliche Untersuchungen durch, während Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Propylenglycol kann die gleichen Wirkungen haben wie der Genuss von Alkohol und kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen erhöhen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nur auf Empfehlung eines Arztes an. Ihr Arzt führt möglicherweise zusätzliche Untersuchungen durch, während Sie dieses Arzneimittel anwenden.

PHELINUN enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 62,52 mg Natrium (Hauptbestandteil von Koch-/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 3 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie wird PHELINUN angewendet?

PHELINUN wird Ihnen stets von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Krebsarzneimitteln oder Stammzelltransplantationen verabreicht werden.

Ihr Arzt wird die PHELINUN-Dosis gemäß Ihrer Körperoberfläche oder Ihrem Gewicht und Ihrer Erkrankung sowie Ihrer Nierenfunktion berechnen.

Wenn PHELINUN als Behandlung vor einer Blutstammzelltransplantation angewendet wird, wird es stets in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet.

Anwendung bei Erwachsenen

Der empfohlene Dosisbereich ist 100 mg/m² Körperoberfläche bis 200 mg/m² Körperoberfläche. Die Dosis kann zu gleichen Teilen auf 2 oder 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Das Dosierungsschema lautet wie folgt: eine Dosis zwischen 100 mg/m² Körperoberfläche und 240 mg/m² Körperoberfläche. Die Dosis kann zu gleichen Teilen auf 2 oder 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosis ist je nach der Schwere des Nierenproblems in der Regel niedriger.

Anwendung

PHELINUN wird mittels Infusion (Tropfinfusion) in eine Vene verabreicht.

Wenn PHELINUN versehentlich außerhalb der Vene und in das umliegende Gewebe infundiert wird oder aus der Vene in das umliegende Gewebe austritt, sollte die Anwendung von PHELINUN unverzüglich unterbrochen werden, da dies zu schweren Gewebeschäden führen kann. Dies führt in der Regel zu Schmerzen wie Stechen und Brennen. Wenn die Patienten nicht zum Ausdruck bringen können, dass sie Schmerzen haben, sollte auf andere Zeichen wie Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle geachtet werden.

Wenn Sie eine größere Menge von PHELINUN erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass Sie zu viel erhalten oder eine Dosis versäumt haben, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sie sollten sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wenden, wenn bei Ihnen irgendwelche der folgenden Nebenwirkungen auftreten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie sofort Ihren Facharzt oder suchen Sie sofort ein Krankenhaus auf:

- Graft-versus-Host-Reaktion nach einer Blutstammzelltransplantation (bei der die transplantierten Zellen Ihren Körper angreifen, was potenziell lebensbedrohlich ist)
- Verminderung der zirkulierenden Blutzellen und Blutplättchen, was zu Anämie (verminderte Anzahl roter Blutkörperchen), abnormalen Blutungen und Hämatomen führen kann

- Infektionen, mitunter schwer und -lebensbedrohlich
- Blutungen im Magen-Darm-Trakt
- Funktionsstörung von zwei oder mehr Organsystemen, was zu Beschwerden führen und lebensbedrohlich sein kann
- Funktionsstörungen des weiblichen Fortpflanzungssystems, was zu einer Funktionsstörung der Eierstöcke und einer vorzeitigen Menopause führen kann
- Für Männer: Fehlen von Spermien in der Samenflüssigkeit (Azoospermie)
- Septischer Schock
- Fortschreiten, Rückfall oder Wiederauftreten einer Krebserkrankung, Auftreten einer neuen Krebserkrankung
- Leukämie, myelodysplastisches Syndrom (bestimmte Art von Blutkrebs)
- Atemwegserkrankungen: Atemversagen, Kurzatmigkeit, (akutes Atemnotsyndrom), Entzündung der Lungen (Pneumonitis, idiopathisches Pneumonie-Syndrom), Verdickung der Gewebe in den Lungen (interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose), Blutung in den Lungen
- Bildung von Blutgerinnseln in kleinen Blutgefäßen im ganzen Körper, die zu einer Schädigung von Gehirn, Nieren und Herz führt
- Blutung im Gehirn
- Lebererkrankungen: toxische Schädigung der Leber, Blockade einer Lebervene
- Nierenschädigung (akute Nierenschädigung, nephrotisches Syndrom), eingeschränkte Nierenfunktion
- Allergische Reaktion; zu den Anzeichen können Urtikaria, Ödem, Hautausschläge, Bewusstseinsverlust, erschwerte Atmung, niedriger Blutdruck, Herzinsuffizienz und Tod zählen
- Zusammenbruch (aufgrund von Herzstillstand)
- Eine Erkrankung, bei der rote Blutkörperchen vorzeitig abgebaut werden – dies kann zu starker Müdigkeit, Atemlosigkeit und Schwindelgefühl sowie zu Kopfschmerzen oder einer Gelbfärbung der Haut oder Augen führen
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Veränderungen und Anomalien bei der Fähigkeit des Herzens, Blut zu pumpen; dies führt zu Flüssigkeitsansammlung, Kurzatmigkeit und Müdigkeit (Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie) und Entzündungen im Bereich um das Herz (Perikarderguss)
- Erhöhter Blutdruck in den Lungenarterien
- Schwere entzündliche und immunologische Komplikationen (hämophagozytische Lymphohistiozytose)
- Schwere Hautschädigung (z. B. Läsionen, Blasenbildung, Abschuppung, in schweren Fällen Abschälen), die potenziell die gesamte Körperoberfläche betrifft und lebensbedrohlich sein kann (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)
- Blutung
- Bildung von Blutgerinnseln in einer tiefen Vene, insbesondere in den Beinen (tiefe Venenthrombose) und ein Verschluss der Lungenarterie (Lungenembolie)

Andere Nebenwirkungen umfassen:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Alopezie (Haarausfall) – für hohe Dosen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Entzündung im Bereich des Mundes (Stomatitis)
- Fieber, Schüttelfrost
- Ausbleiben der Menstruationsblutungen (Amenorrhö)
- Alopezie (Haarausfall) – für normale Dosen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- Hauterkrankung: Rötung der Haut mit kleinen zusammenlaufenden Erhebungen (makulopapulöser Ausschlag)
- Bei Patienten mit schwerwiegenden Bluterkrankungen können Hitzegefühl oder Kribbeln auftreten

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):

- Pruritus
- Leberprobleme, die sich in Ihren Bluttests bemerkbar machen oder Gelbsucht (Gelbfärbung des weißen Teils der Augen und der Haut) verursachen können

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Entzündung der Blase mit Blut im Urin
- Kreatinin im Blut erhöht

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern und Jugendlichen besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerwiegender der Atmung und den Magen-Darm-Trakt betreffender Komplikationen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PHELINUN aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflaschen und dem Karton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht kühlen.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution und Verdünnung wurde die Stabilität für 1 Stunde und 30 Minuten bei 25 °C nachgewiesen. Daher sollte die Gesamtzeit von der Rekonstitution und Verdünnung bis zum Ende der Infusion 1 Stunde und 30 Minuten nicht überschreiten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution sofort verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**Was PHELINUN enthält**

- Der Wirkstoff ist Melphalan. Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Melphalan (als Melphalanhydrochlorid). Nach der Rekonstitution mit 40 ml Lösungsmittel beträgt die Endkonzentration der Lösung 5 mg/ml Melphalan.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Pulver: Salzsäure (E507) und Povidon (E1201)

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, Propylenglycol (E1520), Ethanol und Natriumcitrat (E331) (siehe Abschnitt 2).

Wie PHELINUN aussieht und Inhalt der Packung

PHELINUN ist ein Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Pulver ist in einer Durchstechflasche aus Klarglas mit weißem bis blassgelbem Pulver oder Kuchen enthalten. Das Lösungsmittel ist eine farblose, klare Lösung, die in einer Durchstechflasche aus Klarglas enthalten ist.

Jede Packung PHELINUN enthält: eine Durchstechflasche mit 200 mg Pulver (Melphalan) und eine Durchstechflasche mit 40 ml Lösung.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

PHELINUN 200 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wie bei allen hochdosierten chemotherapeutischen Behandlungen erfordert die Zubereitung und Handhabung dieses Arzneimittels eine Reihe von Sicherheitsvorkehrungen, um sowohl das medizinische Fachpersonal als auch dessen Umgebung zu schützen, wobei die für den Patienten erforderlichen Sicherheitsbedingungen zu berücksichtigen sind.

Zusätzlich zu den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zur Wahrung der Sterilität injizierbarer Präparate ist es notwendig:

- Kleidung mit langen Ärmeln und engen Ärmelbündchen zu tragen, um ein Verspritzen der Lösung auf die Haut zu verhindern;
- eine chirurgische Einwegmaske und eine Schutzbrille zu tragen;
- nach dem aseptischen Händewasch-Verfahren Einweghandschuhe anzuziehen;
- die Lösung in einem speziell zu diesem Zweck vorgesehenen Bereich zuzubereiten;
- die Infusion im Falle einer Extravasation zu unterbrechen;
- die für die Zubereitung der Lösung verwendeten Materialien (Spritzen, Kompressen, Felder, Durchstechflasche) in für diesen Zweck vorgesehenen Behältern zu entsorgen;
- kontaminierte Abfälle zu vernichten;
- Exkrete und Erbrochenes mit Vorsicht zu behandeln.

Wenn PHELINUN versehentlich mit der Haut in Berührung kommt, muss die betroffene Stelle unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden.

Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen oder Schleimhäuten sind die betroffenen Stellen mit reichlich Wasser zu spülen.

Eine Inhalation des Arzneimittels ist zu vermeiden.

Schwangere sollten die Handhabung zytotoxischer Arzneimittel vermeiden.

Dosierung

Erwachsene

Multiples Myelom, malignes Lymphom (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom), akute lymphatische Leukämie und akute myeloische Leukämie (ALL und AML), Eierstockkrebs und Mamma-Adenokarzinome bei hoher Dosierung

Das Dosierungsschema lautet wie folgt: eine Dosis zwischen 100 mg/m² und 200 mg/m² Körperoberfläche (ca. 2,5 mg/kg Körpergewicht bis 5,0 mg/kg Körpergewicht). Die Dosis kann zu gleichen Teilen auf 2 oder 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden. Nach Dosen über 140 mg/m² Körperoberfläche ist eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation erforderlich.

Maligne hämatologische Erkrankungen vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Die empfohlene Dosis beträgt 140 mg/m² als einzelne tägliche Infusion oder 70 mg/m² einmal täglich über zwei aufeinanderfolgende Tage.

Kinder und Jugendliche

Akute lymphatische Leukämie und akute myeloische Leukämie bei hoher Dosierung

Das Dosierungsschema lautet wie folgt: eine Dosis zwischen 100 mg/m² und 200 mg/m² Körperoberfläche (ca. 2,5 mg/kg Körpergewicht bis 5,0 mg/kg Körpergewicht). Die Dosis kann zu gleichen Teilen auf 2 oder 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden. Nach Dosen über 140 mg/m² Körperoberfläche ist eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation erforderlich.

Neuroblastom im Kindesalter

Die empfohlene Dosis zur Konsolidierung eines mit einer konventionellen Behandlung erreichten Ansprechens ist eine Einzeldosis zwischen 100 mg/m² Körperoberfläche und 240 mg/m² Körperoberfläche (manchmal zu gleichen Teilen auf 3 aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt), zusammen mit einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Die Infusion wird entweder allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.

Hämatologische Erkrankungen vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Die empfohlene Dosis lautet wie folgt:

- maligne hämatologische Erkrankungen: 140 mg/m² als einzelne tägliche Infusion;
- nicht-maligne hämatologische Erkrankungen: 140 mg/m² als einzelne tägliche Infusion oder 70 mg/m² einmal täglich über zwei aufeinanderfolgende Tage.

Thromboembolische Komplikationen

Eine Thromboseprophylaxe muss mindestens in den ersten 5 Monaten der Behandlung erfolgen, insbesondere bei Patienten, deren Thromboserisiko erhöht ist. Die Entscheidung zur Ergreifung antithrombotischer prophylaktischer Maßnahmen muss nach einer sorgfältigen Abwägung der zugrunde liegenden Risiken für den jeweiligen Patienten getroffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Es wird empfohlen, eine ausreichende Hydratation und forcierte Diurese des Patienten sicherzustellen sowie prophylaktisch Antiinfektiva (gegen Bakterien, Pilze und Viren) zu geben (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid scheint die Schwere der durch hochdosiertes PHELINUN induzierten gastrointestinalen Schäden zu reduzieren; für detaillierte Informationen sollte hier die Literatur zurate gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Prophylaktische Maßnahmen wie die Gabe von Antiinfektiva können nützlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Das Auftreten einer GvHD kann durch die prophylaktische Anwendung einer immunsupprimierenden Therapie nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation verhindert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gibt keine Dosisempfehlung für die Anwendung von PHELINUN bei älteren Patienten. Bei älteren Patienten werden jedoch häufig konventionelle Dosismengen von Melphalan angewendet. Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zur Anwendung von hochdosiertem Melphalan bei älteren Patienten vor. Daher ist sich vor der Anwendung hoher Melphalan-Dosen bei älteren Patienten zu vergewissern, dass ein ausreichender Leistungsstatus und eine adäquate Organfunktion vorliegen.

Nierenfunktionsstörung

Die Dosierung ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.4). Die Clearance von Melphalan kann bei eingeschränkter Nierenfunktion reduziert sein, wenngleich dies variabel ist.

Hochdosiertes Melphalan mit hämatopoetischem Stammzell-Rescue wurde selbst bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erfolgreich angewendet. Für eine hochdosierte Melphalan-Behandlung ohne hämatopoetisches Stammzell-Rescue bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) ist eine Dosisreduzierung um 50 % üblich. Hochdosiertes Melphalan (über 140 mg/m²) ohne hämatopoetisches Stammzell-Rescue sollte bei Patienten mit einer schwereren Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Bei hohen intravenösen Melphalan-Dosen (100 mg/m² Körperoberfläche bis 240 mg/m² Körperoberfläche) ist die Notwendigkeit einer Dosisreduzierung vom Grad der Nierenfunktionsstörung, von der Frage, ob eine Reinfusion hämatopoetischer Stammzellen stattfindet, sowie von den therapeutischen Anforderungen abhängig. Melphalan sollte in Dosen über 140 mg/m² mit hämatopoetischer Stammzellen-Rescue gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur unzureichende Daten vor.

Zubereitung der PHELINUN-Lösung

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Anzeichen von Nichtverwendbarkeit bemerken.

Die Zubereitung von PHELINUN hat bei einer Temperatur unter 25 °C zu erfolgen, indem das gefriergetrocknete Pulver mit 40 ml Lösung rekonstituiert und unverzüglich kräftig geschüttelt wird, bis eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel erhalten wird. Es dürfen nur klare, farblose Lösungen ohne Partikel verwendet werden.

Wenn das Konzentrat nicht über eine Injektionsöffnung in eine schnell laufende Infusionslösung gegeben wird, muss die rekonstituierte Lösung vor der Anwendung mit einem geeigneten Volumen an 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) weiter verdünnt werden, um eine Endkonzentration zwischen 0,45 mg/ml und 4,0 mg/ml zu erhalten.

PHELINUN Konzentrat und Lösung besitzen eine begrenzte Stabilität und sind unmittelbar vor der Anwendung zuzubereiten. Die maximale Zeit zwischen der Rekonstitution und Verdünnung in 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) und dem Ende der Infusion beträgt 1 Stunde und 30 Minuten.

PHELINUN ist nicht mit Infusionslösungen kompatibel, die Glukose enthalten.

Es wird ausschließlich die Anwendung von 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) empfohlen.

Sollte in den rekonstituierten oder verdünnten Lösungen eine Trübung oder Kristallisierung sichtbar sein, muss das Präparat verworfen werden.

Art der Anwendung

PHELINUN ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

Bei peripherer intravenöser Anwendung von PHELINUN besteht das Risiko einer Extravasation. Im Falle einer Extravasation ist die Anwendung sofort zu unterbrechen und ein zentraler Venenkatheter zu verwenden.

Es wird empfohlen, PHELINUN als Konzentrat (5 mg/ml) langsam in die Öffnung einer schnell laufenden Infusionslösung zu injizieren.

Wenn mit oder ohne Transplantation hochdosiertes PHELINUN angewendet wird, wird eine Anwendung als Verdünnung über einen zentralen Venenkatheter empfohlen, um eine Extravasation zu vermeiden. Wenn die langsame Injektion des Konzentrats (5 mg/ml) in eine schnell laufende Infusionslösung nicht angemessen ist, kann PHELINUN weiter verdünnt mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung in einer „langsam laufenden“ Lösung in einem Infusionsbeutel verabreicht werden.

Wenn PHELINUN in einer Infusionslösung weiter verdünnt wird, hat es eine geringere Stabilität, und mit steigender Temperatur nimmt die Rate des Verfalls rapide zu.

Es wird empfohlen, die Infusion bei einer Temperatur unter 25 °C laufen zu lassen.

Beseitigung

Sämtliche nach 1,5 Stunden nicht verwendeten Lösungen sind gemäß den Standardrichtlinien für die Handhabung und Entsorgung zytotoxischer Arzneimittel zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel zu beseitigen.