

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PHELINUN 50 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
PHELINUN 200 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

PHELINUN 50 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50 mg μελφαλάνης (σε μορφή υδροχλωρικής μελφαλάνης).

Μετά την ανασύσταση με 10 ml διαλύτη, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος είναι 5 mg/ml.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Μετά την ανασύσταση, ένα φιαλίδιο περιέχει 0,68 mmol (15,63 mg) νατρίου, 400 mg αιθανόλης και 6,2 g προπυλενογλυκόλης.

PHELINUN 200 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 200 mg μελφαλάνης (σε μορφή υδροχλωρικής μελφαλάνης).

Μετά την ανασύσταση με 40 ml διαλύτη, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος είναι 5 mg/ml.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Μετά την ανασύσταση, ένα φιαλίδιο περιέχει 2,72 mmol (62,52 mg) νατρίου, 1,6 g αιθανόλης και 24,9 g προπυλενογλυκόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κόνις: λευκή έως ανοιχτή κίτρινη λυοφιλιωμένη κόνις ή συμπαγής ουσία.

Διαλύτης: διάφανο, άχρωμο διάλυμα.

Το pH του ανασυσταθέντος διαλύματος κυμαίνεται από 6,0 έως 7,0 και η ωσμωγραμμομοριακότητά του είναι 75 mOsmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PHELINUN χορηγούμενο σε υψηλές δόσεις ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ή/και ολοσωματική ακτινοβολία, ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων παθήσεων:

- πολλαπλό μυέλωμα
- κακήθες λέμφωμα (Hodgkin, μη Hodgkin λέμφωμα)

- οξεία λεμφοβλαστική και μυελοβλαστική λευχαιμία
- παιδικό νευροβλάστωμα
- καρκίνος των ωοθηκών
- αδеноκαρκίνωμα του μαστού.

Το PHELINUN σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδείκνυται ως αγωγή προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC) πριν από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (allo-HSCT) σε περιπτώσεις κακοήθων αιματολογικών νόσων σε ενήλικες.

Το PHELINUN σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδείκνυται ως αγωγή προετοιμασίας πριν από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε περιπτώσεις αιματολογικών νόσων σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, όπως:

- προετοιμασία μυελοαφανιστικής θεραπείας σε περιπτώσεις κακοήθων αιματολογικών νόσων
- αγωγή προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC) σε περιπτώσεις μη κακοήθων αιματολογικών νόσων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση του PHELINUN πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων και στην αγωγή προετοιμασίας πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Δοσολογία

Ενήλικες

Πολλαπλό μνέλωμα, κακώθης λέμφωμα (Hodgkin, μη-Hodgkin λέμφωμα), οξεία λεμφοβλαστική και μυελοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ και ΟΜΛ), καρκίνος των ωοθηκών και αδеноκαρκίνωμα του μαστού σε υψηλές δόσεις

Το δοσολογικό σχήμα είναι το ακόλουθο: μία δόση από 100 έως 200 mg/m² επιφάνειας του σώματος (περίπου 2,5 έως 5,0 mg/kg σωματικού βάρους). Η δόση μπορεί να διαιρείται ισόποσα σε 2 ή 3 διαδοχικές ημέρες. Μετά από δόσεις άνω των 140 mg/m² επιφάνειας του σώματος απαιτείται αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων.

Κακώθεις αιματολογικές νόσοι πριν από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι 140 mg/m² χορηγούμενη ως μία ημερήσια έγχυση, ή 70 mg/m² άπαξ ημερησίως επί δύο διαδοχικές ημέρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οξεία λεμφοβλαστική και μυελοβλαστική λευχαιμία σε υψηλές δόσεις

Το δοσολογικό σχήμα είναι το ακόλουθο: μία δόση από 100 έως 200 mg/m² επιφάνειας του σώματος (περίπου 2,5 έως 5,0 mg/kg σωματικού βάρους). Η δόση μπορεί να διαιρείται ισόποσα σε 2 ή 3 διαδοχικές ημέρες. Μετά από δόσεις άνω των 140 mg/m² επιφάνειας του σώματος απαιτείται αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων.

Παιδικό νευροβλάστωμα

Η συνιστώμενη δόση για την επίτευξη ανταπόκρισης με τη χορήγηση συμβατικής θεραπείας είναι μία εφάπαξ δόση από 100 mg/m² έως 240 mg/m² επιφάνειας του σώματος (ορισμένες φορές διαιρούμενη ισόποσα σε 3 διαδοχικές ημέρες), σε συνδυασμό με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η έγχυση πραγματοποιείται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή/και άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Αιματολογικές νόσοι πριν από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι η εξής:

- κακώθεις αιματολογικές νόσοι: 140 mg/m² με μία εφάπαξ ημερήσια έγχυση

- μη κακοήθεις αιματολογικές νόσοι: 140 mg/m² χορηγούμενη ως μία ημερήσια έγχυση, ή 70 mg/m² άπαξ ημερησίως επί δύο διαδοχικές ημέρες.

Θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Προληπτική αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον κατά τους 5 πρώτους μήνες της θεραπείας, ειδικότερα σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης. Η απόφαση για τη λήψη προληπτικών αντιθρομβωτικών μέτρων πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση των υποκείμενων κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχει συνιστώμενη δοσολογία για χορήγηση του PHELINUN σε ηλικιωμένους.

Ωστόσο, συχνά οι συμβατικές δόσεις της μελφαλάνης ισχύουν και για τους ηλικιωμένους.

Η εμπειρία από τη χρήση υψηλών δόσεων μελφαλάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένη.

Για τον λόγο αυτό, πριν από τη χρήση υψηλών δόσεων μελφαλάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη διασφάλιση της γενικής κατάστασης της υγείας του ασθενούς και της λειτουργίας των οργάνων του.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Η κάθαρση της μελφαλάνης, παρότι παρουσιάζει διακυμάνσεις, ενδέχεται να μειωθεί λόγω της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Υψηλές δόσεις μελφαλάνης με θεραπεία διάσωσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων χρησιμοποιούνται επιτυχώς ακόμα και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Κατά κανόνα, για τη θεραπεία με υψηλή δόση μελφαλάνης χωρίς θεραπεία διάσωσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min) είναι συνήθης η μείωση της δόσης κατά 50%. Η υψηλή δόση μελφαλάνης (άνω των 140 mg/m²) χωρίς θεραπεία διάσωσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με πιο σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Στις υψηλές δόσεις μελφαλάνης (100 έως 240 mg/m² επιφάνειας του σώματος), η ανάγκη μείωσης της δόσης εξαρτάται από τον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας, την εκ νέου έγχυση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και τη θεραπευτική ανάγκη. Η ένεση μελφαλάνης πρέπει να χορηγείται σε δόσεις άνω των 140 mg/m² με θεραπεία διάσωσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται να διασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση των ασθενών και η προκλητή διούρηση, καθώς και η προληπτική χορήγηση παραγόντων κατά των λοιμώξεων (βακτηριακών, μυκητιασικών, ιογενών) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης πριν από τη θεραπεία φαίνεται να μειώνει τη σοβαρότητα της γαστρεντερικής βλάβης που προκαλείται από τις υψηλές δόσεις PHELINUN. Για περισσότερες λεπτομέρειες ανατρέξτε στη βιβλιογραφία (βλ. παράγραφο 4.8).

Η εφαρμογή προληπτικών μέτρων, όπως η χορήγηση αντιμολυσματικών παραγόντων μπορεί να είναι χρήσιμη. (βλ. παράγραφο 4.8).

Η εμφάνιση της νόσου μοςχεύματος κατά ξενιστή (GvHD) μπορεί να προληφθεί με τη χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στο πλαίσιο προφύλαξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Το PHELINUN προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χρήση.

Όταν το PHELINUN χορηγείται μέσω περιφερικής ενδοφλέβιας οδού ενδέχεται να παρατηρηθεί εξαγγείωση. Σε περίπτωση εξαγγείωσης, η χορήγηση πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να χρησιμοποιείται η κεντρική φλεβική γραμμή.

Σε περίπτωση χορήγησης υψηλών δόσεων με ή χωρίς μεταμόσχευση, για την αποφυγή εξαγγείωσης συνιστάται η χορήγηση του διαλύματος μέσω της κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Το PHELINUN υπό μορφή πυκνού διαλύματος (5 mg/ml) συνιστάται να ενίεται με αργό ρυθμό στη θύρα έγχυσης ταχείας ροής του διαλύματος.

Εάν η αργού ρυθμού ένεση του πυκνού σκευάσματος (5 mg/ml) σε διάλυμα έγχυσης ταχείας ροής δεν είναι κατάλληλη, το PHELINUN μπορεί να χορηγηθεί κατόπιν περαιτέρω αραιώσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε ασκό διαλύματος «αργής έγχυσης». Ο συνολικός χρόνος από την προετοιμασία του διαλύματος έως την ολοκλήρωση της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει την 1 ώρα και 30 λεπτά. Όταν αραιώνεται περαιτέρω σε διάλυμα έγχυσης, το PHELINUN έχει μειωμένη σταθερότητα και ο ρυθμός αποδόμησής του αυξάνεται ταχέως με την αύξηση της θερμοκρασίας.

Συνιστάται η έγχυση να πραγματοποιείται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Η προετοιμασία ενέσιμων κυτταροτοξικών διαλυμάτων πρέπει να πραγματοποιείται από εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας με γνώσεις χειρισμού αλκυλιωτικών παραγόντων, υπό συνθήκες που διασφαλίζουν την προστασία του περιβάλλοντος και την ασφάλεια των επαγγελματιών υγείας.

Ο χειρισμός των εκκρίσεων και του έμετου πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Το προσωπικό που κυοφορεί πρέπει να ενημερώνεται δεόντως και να αποφεύγει τον χειρισμό του PHELINUN. Εάν το PHELINUN έρθει τυχαία σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως το δέρμα σχολαστικά με σαπούνι και νερό.

Σε περίπτωση τυχαίας επαφής με τα μάτια ή τους βλεννογόνους, ξεπλύνετε με άφθονο νερό.

Η εισπνοή του προϊόντος πρέπει να αποφεύγεται.

Υπολείμματα του φαρμακευτικού προϊόντος, καθώς και όλα τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανασύσταση και τη χορήγηση του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις πρότυπες διαδικασίες που ισχύουν για τα κυτταροτοξικά προϊόντα και με τη δέουσα προσοχή στις τοπικές απαιτήσεις που αφορούν την απόρριψη των επικίνδυνων αποβλήτων.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Εγκυμοσύνη (αποκλειστικά σε σχέση με τη θεραπεία πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, HSCT) και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η μεφλαλάνη μπορεί να προκαλέσει τοπική βλάβη στους ιστούς. Σε περίπτωση εμφάνισης εξαγγείωσης, δεν πρέπει να χορηγείται με απευθείας ένεση σε περιφερική φλέβα (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ηπατική φλεβο-αποφρακτική νόσος είναι μια σημαντική επιπλοκή που μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μελφαλάνη.

Παρακολούθηση

Καθώς η μελφαλάνη είναι ισχυρός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας, είναι σημαντικό να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση των εξετάσεων αίματος για να αποτρέπεται το ενδεχόμενο υπερβολικής μυελοκαταστολής και ο κίνδυνος μη αναστρέψιμης απλασίας του μυελού των οστών ή μη αναστρέψιμης ανεπάρκειας του μυελού των οστών.

Η κυτταροπενία ενδέχεται να συνεχίζεται και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Έτσι, με τις πρώτες ενδείξεις ανώμαλης, μεγάλης μείωσης των λευκοκυττάρων ή σοβαρής θρομβοκυτταροπενίας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται προσωρινά.

Το PHELINUN πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, λόγω αυξημένης τοξικότητας στον μυελό των οστών.

Συνιστάται να διασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση των ασθενών και η προκλητή διούρηση, καθώς και η προληπτική χορήγηση παραγόντων κατά των λοιμώξεων (βακτηριακών, μυκητιασικών, ιογενών). Εάν χρειαστεί, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προϊόντων αίματος. Συνιστάται η παρακολούθηση της γενικής κατάστασης της υγείας και της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών που λαμβάνουν υψηλές δόσεις PHELINUN.

Η εμφάνιση διάρροιας, εμέτου και στοματίτιδας αντιπροσωπεύουν τη δόσοπεριοριστική τοξικότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις PHELINUN σε συνδυασμό με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης πριν από τη θεραπεία φαίνεται να μειώνει τη σοβαρότητα της γαστρεντερικής βλάβης που προκαλείται από τις υψηλές δόσεις PHELINUN. Για περισσότερες λεπτομέρειες ανατρέξτε στη βιβλιογραφία.

Μεταλλαξιогένεση

Η μελφαλάνη έχει μεταλλαξιогόνο δράση σε ζώα, ενώ σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν έχουν παρατηρηθεί χρωμοσωμικές αλλοιώσεις.

Καρκινογένεση

Οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ).

Η μελφαλάνη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί λευχαιμία (οξεία λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα). Υπήρξαν αναφορές οξείας λευχαιμίας μετά από θεραπεία με μελφαλάνη για νόσους όπως αμυλοείδωση, κακήθες μελάνωμα, πολλαπλό μύελωμα, μακροσφαιριναιμία, σύνδρομο των ψυχρών συγκολλητινών και καρκίνος των ωοθηκών.

Κατά την εξέταση της χρήσης της μελφαλάνης, ο κίνδυνος πρόκλησης λευχαιμίας πρέπει να αντισταθμίζεται από το δυνητικό θεραπευτικό όφελος, ειδικότερα όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη, καθώς έχει καταδειχθεί ότι οι εν λόγω συνδυασμοί αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης λευχαιμίας. Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, ο γιατρός πρέπει να υποβάλει τους ασθενείς στους συνήθεις ελέγχους για την έγκαιρη ανίχνευση τυχόν καρκίνου και την έναρξη κατάλληλης θεραπείας, εφόσον απαιτείται.

Συμπαγείς όγκοι

Η χρήση αλκυλιωτικών παραγόντων έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών (SPM). Ειδικότερα, η χορήγηση μελφαλάνης σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη και, σε μικρότερο βαθμό, σε συνδυασμό με θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη, έχει συνδεθεί με αυξημένες πιθανότητες συμπαγών δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μύελωμα.

Θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Η χρήση μελφαλάνης σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη ή δεξαμεθαζόνη έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Ειδικότερα σε ασθενείς με αυξημένους παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης αντιθρομβωτικών προληπτικών μέτρων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σε περίπτωση εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών στον ασθενή, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η συνήθης αντιπηκτική θεραπεία. Μόλις ο ασθενής σταθεροποιηθεί με την αντιπηκτική αγωγή και οι επιπλοκές του θρομβοεμβολικού επεισοδίου τεθούν υπό έλεγχο, η μελφαλάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αρχική δοσολογία σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη, ή θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη, με βάση την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει να λαμβάνει την αντιπηκτική αγωγή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με μελφαλάνη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Επειδή οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να έχουν ενδείξεις καταστολής του μυελού των οστών, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Η κάθαρση μελφαλάνης ενδέχεται να είναι μειωμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι οποίοι ενδέχεται να πάσχουν και από ουραιμικό σύνδρομο με καταστολή του μυελού. Συνεπώς, ενδέχεται να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης και οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μελφαλάνης ακολουθούμενης από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών με ΟΜΛ δεν έχει τεκμηριωθεί, επειδή τα δεδομένα ασφαλείας και συνολικής επιβίωσης δεν αναφέρονται ξεχωριστά για τη συγκεκριμένη ηλικιακή κατηγορία (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μελφαλάνης στο πλαίσιο σχήματος προετοιμασίας πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών με ΟΛΛ δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η μελφαλάνη δεν πρέπει να χορηγείται σε εφήβους ηλικίας άνω των 12 ετών με ΟΜΛ ως σχήμα προετοιμασίας ακολουθούμενο από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων λόγω αυξημένου ποσοστού θνησιμότητας σχετιζόμενης με τη μεταμόσχευση (βλ. παράγραφο 5.1).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Αιθανόλη

PHELINUN 50 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,4 g αλκοόλης (αιθανόλης) σε κάθε φιαλίδιο διαλύτη που ισοδυναμούν με 42 mg/ml (0,42% βάρος κατ' όγκον). Η ποσότητα στα 10 ml του συγκεκριμένου φαρμάκου ισοδυναμεί με 10 ml μπύρας ή 4 ml κρασιού.

PHELINUN 200 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1,6 g αλκοόλης (αιθανόλης) σε κάθε φιαλίδιο διαλύτη που ισοδυναμούν με 42 mg/ml (0,42 % βάρος κατ' όγκον). Η ποσότητα στα 40 ml του συγκεκριμένου φαρμάκου ισοδυναμεί με 40 ml μπύρας ή 17 ml κρασιού.

Συγκριτικά, για έναν ενήλικα που καταναλώνει ένα ποτήρι κρασί ή 500 ml μπύρας, η συγκέντρωση αλκοόλης στο αίμα (BAC) είναι πιθανόν να ανέρχεται σε 50 mg/100 ml περίπου.

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προπυλενογλυκόλη ή αιθανόλη ενδέχεται να οδηγήσει σε συσσώρευση αιθανόλης και να προκαλέσει ανεπιθύμητες επιδράσεις, ιδίως σε μικρά παιδιά με χαμηλή ή ανώριμη ικανότητα μεταβολισμού.

Ενήλικες

Μία δόση των 200 mg/m² του συγκεκριμένου φαρμάκου χορηγούμενη σε ενήλικα βάρους 70 kg θα είχε ως αποτέλεσμα έκθεση σε 40 mg/kg αιθανόλης, η οποία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της BAC της τάξης των 6,67 mg/100 ml.

Η ποσότητα αλκοόλης στο συγκεκριμένο φάρμακο δεν είναι πιθανόν να έχει επίδραση στους ενήλικες.

Παιδιά και έφηβοι

Μία δόση των 240 mg/m² του συγκεκριμένου φαρμάκου χορηγούμενη σε παιδί ηλικίας 8 ετών βάρους 30 kg θα είχε ως αποτέλεσμα την έκθεση του παιδιού σε 76,8 mg/kg αιθανόλης, η οποία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης οиноπνεύματος στο αίμα (BAC) της τάξης των 12,8 mg/100 ml.

Μία δόση των 240 mg/m² του συγκεκριμένου φαρμάκου χορηγούμενη σε έφηβο 12 ετών βάρους 40 kg θα είχε ως αποτέλεσμα την έκθεσή του σε 110 mg/kg αιθανόλης, η οποία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης οиноπνεύματος στο αίμα (BAC) της τάξης των 18,3 mg/100 ml.

Η αλκοόλη στο συγκεκριμένο σκεύασμα είναι πιθανόν να επηρεάσει τα παιδιά και τους εφήβους. Στις επιδράσεις αυτές ενδέχεται να περιλαμβάνονται υπνηλία και αλλαγές στη συμπεριφορά. Επίσης, ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα συγκέντρωσης και συμμετοχής σε δραστηριότητες που απαιτούν σωματική άσκηση.

Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε παιδιά και εφήβους, καθώς και σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Προπυλενογλυκόλη

PHELINUN 50 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 6,2 g προπυλενογλυκόλης σε κάθε φιαλίδιο διαλύτη 10 ml που ισοδυναμούν με 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 24,9 g προπυλενογλυκόλης σε κάθε φιαλίδιο διαλύτη 40 ml που ισοδυναμούν με 0,62 g/ml.

Η συγχορήγηση με οποιοδήποτε υπόστρωμα αλκοολικής αφυδρογονάσης, όπως η αιθανόλη, ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.

Παρότι η προπυλενογλυκόλη δεν έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα ή στην ανάπτυξη σε ζώα ή σε ανθρώπους, ενδέχεται ωστόσο να φτάσει στο έμβρυο και έχει ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα. Κατά συνέπεια, η χορήγηση προπυλενογλυκόλης σε έγκυες ή θηλάζουσες ασθενείς πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση για κάθε ασθενή.

Οι ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται ιατρικά λόγω διαφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αναφερθεί και αποδίδονται στην προπυλενογλυκόλη, όπως νεφρική δυσλειτουργία (οξεία σωληναριακή νέκρωση), οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική δυσλειτουργία.

Έχουν αναφερθεί διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων ή με την παρατεταμένη χρήση προπυλενογλυκόλης, όπως υπεροσμωτικότητα, γαλακτική οξέωση, νεφρική δυσλειτουργία (οξεία σωληναριακή νέκρωση), οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιοτοξικότητα (αρρυθμία, υπόταση), διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (κατάθλιψη, κώμα, κρίσεις), αναπνευστική καταστολή, δύσπνοια, ηπατική δυσλειτουργία, αιμολυτική αντίδραση (ενδοαγγειακή αιμόλυση) και αιμοσφαιρινουρία ή πολυσυστημική οργανική δυσλειτουργία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της προπυλενογλυκόλης και, σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, μετά από αιμοκάθαρση.

Απαιτείται ιατρική παρακολούθηση.

Νάτριο

PHELINUN 50 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

PHELINUN 200 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 62,52 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, ποσότητα που ισοδυναμεί με το 3% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για τους ενήλικες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ναλιδιξικό οξύ

Η χορήγηση υψηλών δόσεων ενδοφλέβιου PHELINUN σε συνδυασμό με ναλιδιξικό οξύ σε παιδιά έχει προκαλέσει αιμορραγική εντεροκολίτιδα με θανατηφόρα έκβαση. Η συνδυασμένη θεραπεία μελφαλάνης και ναλιδιξικού οξέος πρέπει να αποφεύγεται.

Βουσουλφάνη

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, σε ό,τι αφορά το σχήμα βουσουλφάνη-μελφαλάνη, έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση της μελφαλάνης νωρίτερα των 24 ωρών από την τελευταία χορήγηση της από του στόματος βουσουλφάνης, μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη τοξικότητας.

Κυκλοσπορίνη

Νεφρική δυσλειτουργία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών οι οποίοι είχαν λάβει αγωγή προετοιμασίας με υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας μελφαλάνης και, εν συνεχεία, έλαβαν κυκλοσπορίνη για την πρόληψη της αντίδρασης μοσχεύματος εναντίον ξενιστή (νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή).

Εμβόλια που περιέχουν ζωντανό εξασθενημένο ιό

Έχει αναφερθεί κίνδυνος γενικής αδιαθεσίας με ενδεχόμενη θανατηφόρα έκβαση. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε ανοσοκαταστολή λόγω υποκείμενης νόσου. Στις περιπτώσεις που διατίθεται, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αδρανοποιημένο εμβόλιο (πολιομυελίτιδα).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Όπως με όλες τις κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες, οι άνδρες και οι γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν μελφαλάνη πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης για χρονικό διάστημα έως και έξι μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μελφαλάνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος

για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός, αλλά λόγω των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων και της δομικής ομοιότητας της μελφαλάνης με άλλες ουσίες γνωστής τερατογόνου δράσης, είναι πιθανόν η μελφαλάνη να προκαλέσει συγγενείς ανωμαλίες σε έμβρυα ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία.

Η χρήση της μελφαλάνης ως αντικαρκινική θεραπεία πρέπει να αποφεύγεται στις περιπτώσεις που αυτό είναι εφικτό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ειδικότερα κατά το πρώτο τρίμηνο. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να αξιολογούνται τα οφέλη της θεραπείας που υπερτερούν του δυνητικού κινδύνου για το κύημα.

Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αντενδείκνυται σε εγκύους. Ως εκ τούτου, η μελφαλάνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για τη συγκεκριμένη ένδειξη (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μελφαλάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων της, η μελφαλάνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η μελφαλάνη προκαλεί καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αμηνόρροιας σε σημαντικό αριθμό ασθενών.

Υπάρχουν αποδείξεις από μελέτες σε ζώα ότι η μελφαλάνη μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες στη σπερματογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, η μελφαλάνη ενδέχεται να προκαλεί παροδική ή μόνιμη στειρότητα σε άνδρες ασθενείς. Για τον λόγο αυτό, συνιστάται η κρυοσυντήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μελφαλάνη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες της μελφαλάνης, όπως η ναυτία και ο έμετος, είναι πιθανόν να επηρεάζουν αυτές τις ικανότητες. Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν περιέχει επίσης αλκοόλη, η οποία ενδέχεται να επηρεάζει τα παιδιά και τους εφήβους (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αιματολογικές και γαστρεντερικές τοξικότητες, καθώς και διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, οι οποίες θεωρούνται αναμενόμενες συνέπειες της μυελοκαταστολής. Λοιμώξεις, οξεία και χρόνια νόσος μοςχεύματος κατά ξενιστή αναφέρθηκαν ως κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε περιπτώσεις αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, στοματίτιδα, φλεγμονή των βλεννογόνων, γαστρεντερική αιμορραγία, διάρροια, ναυτία, έμετος, αμηνόρροια, διαταραχές της λειτουργίας των ωοθηκών και πρόωρη εμμηνόπαυση αναφέρθηκαν επίσης συχνά.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στην παράγραφο αυτή προήλθαν από πληροφορίες που περιλαμβάνονται σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μελφαλάνη, από τον έλεγχο της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας και την ευρωπαϊκή βάση δεδομένων EudraVigilance σχετικά με τη χρήση της μελφαλάνης στο πλαίσιο δοσολογικού σχήματος συνδυασμού για αλλογενείς μεταμοσχεύσεις αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Με εξαίρεση το σύνδρομο Stevens-Johnson και την τοξική επιδερμική νεκρόλυση που παρατηρήθηκαν μόνο σε έναν ασθενή, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλαμβάνονται στον ακόλουθο πίνακα έχουν αναφερθεί για τουλάχιστον δύο ασθενείς.

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$) και μη γνωστής

συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Λοίμωξη
	Όχι συχνές	Σηπτικό σοκ
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες, Δευτερογενής οξεία μυελοειδής λευχαιμία Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Μυελοκαταστολή που Προκαλεί ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία Αναιμία
	Όχι συχνές	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
	Σπάνιες	Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές	Οξεία νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή, Χρόνια νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή
	Σπάνιες	Υπερευαισθησία (κνίδωση, οίδημα, δερματικά εξανθήματα και αναφυλακτική καταπληξία)
	Μη γνωστής συχνότητας	Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Ενδοκρανιακή αιμορραγία
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες	Καρδιακή ανακοπή
	Μη γνωστής συχνότητας	Καρδιακή ανεπάρκεια, Μυοκαρδιοπάθεια, Περικαρδιακή συλλογή υγρού
Αγγειακές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας	Αιμορραγία, Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και Πνευμονική εμβολή
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Όχι συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια, Πνευμονική ίνωση, Σύνδρομο ιδιοπαθούς πνευμονίας, Πνευμονική αιμορραγία, Αναπνευστική ανεπάρκεια, Σύνδρομο οξείας Αναπνευστικής δυσχέρειας, Πνευμονοπάθεια
	Μη γνωστής συχνότητας	Πνευμονική υπέρταση
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Διάρροια, Ναυτία, Έμετος,

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου
		Στοματίτιδα, Γαστρεντερική αιμορραγία
Ηπατοχολικές διαταραχές	Όχι συχνές	Ηπατοτοξικότητα, Νόσος απόφραξης ηπατικών φλεβών
	Σπάνιες	Παθολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, Ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Αλωπεκία μετά από υψηλές δόσεις
	Συχνές	Αλωπεκία μετά από συμβατικές δόσεις
	Όχι συχνές	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, αλωπεκία
	Σπάνιες	Κνησμός
	Μη γνωστής συχνότητας	Σύνδρομο Stevens-Johnson, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Οξεία νεφρική βλάβη, Νεφρική ανεπάρκεια
	Μη γνωστής συχνότητας	Αιμορραγική κυστίτιδα, Νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Αμηνόρροια, Ωοθηκική ανεπάρκεια, Ωοθηκικές διαταραχές, Πρόωρη εμμηνόπαυση, Αζωοσπερμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Φλεγμονή των βλεννογόνων, Σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας, Πυρεξία
	Όχι συχνές	Αίσθηση θερμής, Παισισθησία
Παρακλινικές εξετάσεις	Μη γνωστής συχνότητας	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Από τις βασικές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, ειδικότερα σε περιπτώσεις αλλογενών μεταμοσχεύσεων, ήταν οι λοιμώξεις και η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή, παρότι δεν σχετίζονται άμεσα με τη μελφαλάνη.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όλοι οι ασθενείς στον πληθυσμό-στόχο διατρέχουν κίνδυνο λοιμώξεων λόγω της ανοσοανεπάρκειάς τους. Οι επιδράσεις μυελοκαταστολής και ανοσοκαταστολής που προκαλούνται από τη μελφαλάνη ενδέχεται να διευκολύνουν την ανάπτυξη λοιμώξεων, ενδεχομένως με θανατηφόρα έκβαση στα πιο σοβαρά περιστατικά. Η εφαρμογή προληπτικών μέτρων, όπως η χορήγηση αντιμολυσματικών παραγόντων μπορεί να είναι χρήσιμη.

Νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή

Η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή είναι μια πολύ συχνή επιπλοκή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Έως $\approx 60\%$ των ασθενών εμφανίζουν οξεία ή/και χρόνια νόσο

μοσχεύματος κατά ξενιστή (GvHD). Η σοβαρότητα της εν λόγω νόσου ενδέχεται να ποικίλλει από ήπια έως θανατηφόρα στις πιο σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου.

Η εμφάνιση της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή (GvHD) μπορεί να προληφθεί με τη χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά την μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στο πλαίσιο προφύλαξης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου

Με βάση τις εκθέσεις ασφαλείας που εντοπίστηκαν στη βιβλιογραφία, ο παιδιατρικός πληθυσμός φαίνεται να είναι πιο ευάλωτος στην εμφάνιση αναπνευστικών επιπλοκών σε σύγκριση με τους ενήλικες. Ειδικότερα, θανατηφόρες αναπνευστικές επιπλοκές αναφέρθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό για βρέφη ηλικίας κάτω των 2 ετών απ' ό,τι για παιδιά και εφήβους.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Με βάση τις εκθέσεις ασφαλείας που εντοπίστηκαν στη βιβλιογραφία, ο παιδιατρικός πληθυσμός φαίνεται να είναι πιο ευάλωτος στην εμφάνιση γαστρεντερικών επιπλοκών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και ενδείξεις

Οι γαστρεντερικές επιδράσεις, περιλαμβανομένης της ναυτίας και του έμετου, αποτελούν τις πιο συχνές ενδείξεις οξείας ενδοφλέβιας υπερδοσολογίας. Επίσης, μπορεί να προκληθεί βλάβη στον γαστρεντερικό βλεννογόνο. Διάρροια, ορισμένες φορές αιμορραγική, έχει αναφερθεί μετά από ενδοφλέβια υπερδοσολογία. Η κύρια τοξική επίδραση είναι καταστολή του μυελού των οστών, η οποία προκαλεί αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία.

Θεραπεία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο. Η εικόνα του αίματος πρέπει να παρακολουθείται στενά για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες μετά την υπερδοσολογία, έως ότου υπάρχουν αποδείξεις ανάρρωσης.

Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική: μετάγγιση αίματος, αντιβιοτική αγωγή, χορήγηση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων, εφόσον απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασιακοί παράγοντες, ανάλογα αζωτούχου υπερίτη, κωδικός ATC: L01AA03.

Μηχανισμός δράσης

Η μελφαλάνη είναι αλκυλιωτικός παράγοντας διπλής λειτουργίας που προλαμβάνει τον διαχωρισμό και την αναπαραγωγή του DNA. Ο σχηματισμός καρβονίου διαμεσολαβεί σε κάθε μία από τις δύο ομάδες δισ-2-χλωροαιθυλίου, διευκολύνει την αλκυλίωση μέσω ομοιοπολικής δέσμησης με το 7-άζωτο της γουανίνης στο DNA, συμβάλλει στον σχηματισμό σταυροδεσμών μεταξύ των δύο κλώνων του DNA και, κατά συνέπεια, αποτρέπει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα

Η τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του PHELINUN σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα προκύπτει από την επισκόπηση της βιβλιογραφίας. Συνολικά, οι μελέτες αναφέρουν αποτελεσματικότητα σε 3.096 ασθενείς, εκ των οποίων 607 ήταν από μελέτες που ανέφεραν αποτελέσματα μόνο σε παιδιατρικό πληθυσμό (κάτω των 18 ετών). Τα καταληκτικά σημεία στις εν λόγω μελέτες ήταν η συνολική επιβίωση, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, η επιβίωση χωρίς συμβάματα και η χωρίς υποτροπή θνησιμότητα. Τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων κλινικών μελετών που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της μελφαλάνης συνοψίζονται ακολούθως ξεχωριστά για τον ενήλικο και παιδιατρικό πληθυσμό.

Ενήλικες

Baron et al., 2015

Αυτή η αναδρομική μελέτη, που διενεργήθηκε από την Ομάδα Εργασίας για την Οξεία Λευχαιμία της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μεταμόσχευσης Αίματος και Μυελού των Οστών, συνέκρινε τα αποτελέσματα κοόρτης 394 ασθενών με ΟΜΛ που έλαβαν μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από αδέρφια μετά από θεραπευτικό σχήμα φλουδαραβίνης-βουσουλφάνης (n=218) ή φλουδαραβίνης-μελφαλάνης (n=176). Η δόση της βουσουλφάνης κυμαινόταν από 7,1 έως 8,9 mg/kg [από του στόματος] ή από 6,0 έως 6,9 mg/kg [ενδοφλέβια]. Η δόση της μελφαλάνης κυμαινόταν από 130 έως 150 mg/m². Αμφότερες θεωρούνται ως αγωγή προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC).

Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής στα 2 χρόνια για την ομάδα φλουδαραβίνης-μελφαλάνης (ΦΜ) έναντι της ομάδας φλουδαραβίνης-βουσουλφάνης (ΦΒ) σε ασθενείς με ΟΜΛ (ΦΜ 20%, ΦΒ 30%, p=0,007) η οποία επιβεβαιώθηκε με την ανάλυση πολυμεταβλητών (λόγος κινδύνου [HR] 0,5, και ΔΕ 95% 0,3-0,8, p=0,01).

Kawamura et al., 2017

Αυτή η αναδρομική μελέτη διενεργήθηκε στην Ιαπωνία και συνέκρινε την έκβαση της μεταμόσχευσης σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω με ΟΜΛ, ΟΛΛ ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) μετά τη χορήγηση συνδυασμού φλουδαραβίνης και μελφαλάνης (140 mg/m² ενδοφλέβια) (ΦΜ, n=423), φλουδαραβίνης με ενδιάμεσες δόσεις βουσουλφάνης (6,4 mg/kg ενδοφλέβια) (ΦΒ2, n=463) και φλουδαραβίνης με υψηλότερες δόσεις βουσουλφάνης (12,8 mg/kg ενδοφλέβια) (ΦΒ4, n=721). Τα σχήματα ΦΜ και ΦΒ2 θεωρούνται αγωγές προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC) ενώ το ΦΒ4 θεωρείται μυελοαφανιστική θεραπεία (MAC). Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής στα 3 χρόνια για την ομάδα φλουδαραβίνης-μελφαλάνης έναντι της ομάδας φλουδαραβίνης-βουσουλφάνης με ενδιάμεσες δόσεις (ΦΒ2) σε ασθενείς με ΟΜΛ/ΟΛΛ/ΜΔΣ (ΦΜ 27,4%, ΦΒ2 37,2%, p=0,0027), η οποία επιβεβαιώθηκε με την ανάλυση πολυμεταβλητών (λόγος κινδύνου [HR] 0,56, και ΔΕ 95% 0,42-0,74, p<0,001).

Eom et al., 2013

Αυτή η συγκριτική μελέτη έναντι ομάδας ασθενών που διενεργήθηκε στη Νότια Κορέα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ΟΛΛ σε πρώτη ή δεύτερη πλήρη ύφεση, συνέκρινε τα αποτελέσματα μετά από τη χορήγηση αγωγής προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC) (μελφαλάνη 140 mg/m² και φλουδαραβίνη 150 mg/m², n=60) ή τη χορήγηση μυελοαφανιστικής θεραπείας (MAC) (ολοσωματική ακτινοβολία (TBI) 13,2 Gy + κυκλοφωσφαμίδη 120 mg/kg, n=120) και αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT). Το ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS) στα 5 έτη για την ομάδα φλουδαραβίνης-μελφαλάνης ήταν 54,5%. Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS) στα 5 έτη για την ομάδα φλουδαραβίνης-μελφαλάνης έναντι της TBI-κυκλοφωσφαμίδης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ΟΛΛ, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC) ήταν

μεγαλύτερης ηλικίας ή είχαν περισσότερες συννοσηρότητες και, ως εκ τούτου, δεν ήταν επιλέξιμοι για μυελοαφανιστική θεραπεία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κακοήθειες αιματολογικές νόσοι

Τρεις αναδρομικές μελέτες κατέδειξαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του PHELINUN σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HPCT) στον παιδιατρικό πληθυσμό με κακοήθειες αιματολογικές νόσους, περιλαμβανομένης της ΟΜΛ και του ΜΔΣ.

Lucchini et al. 2017

Αυτή η αναδρομική μελέτη διενεργήθηκε από την Ομάδα Εργασίας για την Οξεία Λευχαιμία της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μεταμοσχεύσεων Αίματος και Μυελού των Οστών και συνέκρινε τα αποτελέσματα για παιδιά > 2 έως <18 ετών που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από συμβατό αδερφό ή μη γενετικά σχετιζόμενο δότη για την ΟΜΛ σε φάση πρώτης ύφεσης (CR1) μετά από τη χορήγηση βουσουλφάνης-κυκλοφωσφαμίδης-μελφαλάνης (140 mg/m²) (n=133), βουσουλφάνης-κυκλοφωσφαμίδης (n=389) ή ολοσωματικής ακτινοβολίας (TBI)-κυκλοφωσφαμίδης (n=109). Όλα τα σχήματα θεωρούνται σχήματα μυελοαφανιστικής θεραπείας (MAC).

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στο ποσοστό υποτροπής στα 5 έτη για την ομάδα βουσουλφάνης-κυκλοφωσφαμίδης-μελφαλάνης (BuCyMel) έναντι της ομάδας ολοσωματικής ακτινοβολίας (TBI)-κυκλοφωσφαμίδης (TBICy) και βουσουλφάνης-κυκλοφωσφαμίδης (BuCy): (BuCyMel 14,7%, TBICy 30%, BuCy 31,5%, p<0,01) η οποία επιβεβαιώθηκε με την ανάλυση πολυμεταβλητών (αναλογία πιθανοτήτων (OR) 0,44, ΔΕ 95% / 0,25-0,80, p<0,01).

Από την ανάλυση πολυμεταβλητών προκύπτει ότι τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης και χωρίς υποτροπή θνησιμότητας στα 5 έτη για το δοσολογικό σχήμα BuCyMel ήταν 76,6% και 10,8%, χωρίς καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σε ό,τι αφορά τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης ή χωρίς υποτροπή θνησιμότητας στα 5 έτη.

Locatelli et al., 2015

Αυτή η αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε από την ομάδα ΑΙΕΟΡ, ανέλυσε τα αποτελέσματα από 143 παιδιά, περιλαμβανομένων 39 ασθενών ηλικίας 0-1 ετών και 17 ασθενών ηλικίας 1-2 ετών, οι οποίοι έλαβαν αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για παγίωση της ύφεσης μετά την επίτευξη της πρώτης ύφεσης (CR1) στην ΟΜΛ. Η αγωγή προετοιμασίας ήταν βουσουλφάνη, κυκλοφωσφαμίδη και μελφαλάνη (140 mg/m²).

Από την ανάλυση υποομάδας διαφορετικών ηλικιακών κατηγοριών (<1 έτους, 1-2 ετών, 2-10 ετών, >10 ετών) δεν προέκυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση χωρίς επανεμφάνιση της νόσου στα 8 έτη. Δεν αναφέρθηκε ανάλυση του συσχετισμού ηλικίας και των τελικών σημείων συνολικής επιβίωσης και θνησιμότητας που σχετίζεται με τη μεταμόσχευση.

Strahm et al., 2011

Αυτή η αναδρομική μελέτη διενεργήθηκε από την ευρωπαϊκή ομάδα εργασίας για το ΜΔΣ σε παιδιά και ανέλυσε τα περιστατικά 97 παιδιών με ΜΔΣ που έλαβαν θεραπεία με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετά την αρχική αγωγή με τον συνδυασμό BuCyMel (εφάπαξ δόση μελφαλάνης 140 mg/m²). Το ποσοστό συνολικής επιβίωσης ήταν 63%, η επιβίωση χωρίς συμβάματα ήταν 59% και το ποσοστό υποτροπής ήταν 21% στα 5 έτη.

Η μελέτη των Lucchini et al., 2017, δεν συμπεριέλαβε παιδιά ηλικίας κάτω των δύο ετών και η μελέτη των Locatelli et al., 2015, δεν ανέφερε δεδομένα συνολικής επιβίωσης, ασφάλειας και θνησιμότητας ξεχωριστά για τη συγκεκριμένη ηλικιακή κατηγορία που να σχετίζονται με τη μεταμόσχευση. Επιπλέον, στη μελέτη των Sauer et al., 2019, η οποία αξιολόγησε το θεραπευτικό σχήμα BuCyMel σε παιδιά με ΟΜΛ, η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη μεταμόσχευση παρουσίαζε συσχέτιση με την ηλικία σε ποσοστό 9% για τα παιδιά κάτω των 12 ετών και 31% για μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους. Ως εκ τούτου, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά <2 ετών με ΟΜΛ δεν έχουν τεκμηριωθεί και η μελφαλάνη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με ΟΜΛ >12 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη κακοήθεις αιματολογικές νόσοι

Δέκα μελέτες αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του PHELINUN σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε συνολικά 504 ασθενείς, περιλαμβανομένου του παιδιατρικού πληθυσμού (εύρος ηλικίας από 2 μηνών – 18 ετών) με μη κακοήθεις αιματολογικές νόσους, περιλαμβανομένης της θαλασσαιμίας, της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, της αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστοκυττάρωσης και των λεμφοπολλαπλασιαστικών ασθενειών συνδυασμένων με γονίδιο-X, της συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας και της κοινής ποικίλης ανοσοανεπάρκειας, της σοβαρής συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας, των διαταραχών ανεπάρκειας μυελού μη σχετιζόμενων με την αναιμία Fanconi και των μεταβολικών διαταραχών.

Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν αγωγές προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC) με αλεμτουζουμάμπη, φλουδαραβίνη και μελφαλάνη 140 mg/m². Η μεγαλύτερη μελέτη που διενεργήθηκε ήταν αυτή των Marsh et al. 2015.

Marsh et al. 2015

Σε αυτή την αναδρομική μελέτη για την αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε μη κακοήθεις αιματολογικές νόσους, 210 παιδιά έλαβαν αγωγή προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC) με αλεμτουζουμάμπη, φλουδαραβίνη και μελφαλάνη 140 mg/m². Το ποσοστό συνολικής επιβίωσης που αναφέρθηκε στο 1 έτος ήταν 78% και στα 3 έτη 69%. Η επιβίωση χωρίς συμβάματα ήταν 84% για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση με HLA-συμβατό δότη σε σύγκριση με 64%, 57% και 14% για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση με συμβατό μη γενετικά σχετιζόμενο δότη, μη συμβατό δότη με 1 αλληλόμορφο, ή μη συμβατό δότη με 2 αλληλόμορφα, αντίστοιχα (P < ,001). Το 5 % των ασθενών έπρεπε να υποβληθεί εκ νέου σε μεταμόσχευση λόγω απώλειας μοσχεύματος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της από του στόματος μελφαλάνης παρουσιάζει ιδιαίτερη μεταβλητότητα σε ό,τι αφορά τον χρόνο μέχρι την πρώτη εμφάνιση του φαρμακευτικού προϊόντος στο πλάσμα και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα.

Στις μελέτες απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας της μελφαλάνης, η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα κυμαινόταν από 56 έως 85%.

Για την αποφυγή της μεταβλητότητας στην απορρόφηση που σχετίζεται με την μυελοαφανιστική θεραπεία μπορεί να επιλεγεί η ενδοφλέβια χορήγηση.

Κατανομή

Η μελφαλάνη κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Δεσμεύεται μέτρια από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστά που κυμαίνονται από 69% έως 78%. Υπάρχουν αποδείξεις ότι η δέσμευση από τις πρωτεΐνες είναι γραμμική στο εύρος των συγκεντρώσεων που επιτυγχάνονται συνήθως στο πλάσμα με τη συνήθη δοσολογία θεραπείας, αλλά η εν λόγω δέσμευση μπορεί να εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις που παρατηρούνται στη θεραπεία με υψηλές δόσεις. Η αλβουμίνη ορού αποτελεί τη μείζονα πρωτεΐνη δέσμευσης, που αντιστοιχεί περίπου στο 55 με 60% της δέσμευσης, ενώ το 20% δεσμεύεται από την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Επιπλέον, οι μελέτες δέσμευσης της μελφαλάνης κατέδειξαν την ύπαρξη ενός μη αναστρέψιμου συστατικού που αποδίδεται στην αντίδραση αλκυλίωσης με πρωτεΐνες πλάσματος.

Σε 28 ασθενείς με διάφορες κακοήθειες που έλαβαν δόσεις από 70 έως 200 mg/m² επιφάνειας του σώματος με έγχυση διάρκειας 2 έως 20 λεπτών, οι μέσοι όγκοι κατανομής σε σταθερή κατάσταση στο κεντρικό διαμέρισμα ήταν, αντίστοιχα, 40,2 ± 18,3 λίτρα και 18,2 ± 11,7 λίτρα.

Η μελφαλάνη παρουσιάζει περιορισμένη διείσδυση στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αρκετοί ερευνητές έχουν λάβει δείγμα εγκεφαλονωτιαίου υγρού στο οποίο δεν ανιχνεύθηκε μετρήσιμη

ποσότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Χαμηλές συγκεντρώσεις εγκεφαλονωτιαίου υγρού (~10% αυτού στο πλάσμα) παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη εφάπαξ υψηλής δόσης σε παιδιά.

Βιομετασχηματισμός

Η χημική υδρόλυση της μελφαλάνης σε μονο-υδροξυ-μελφαλάνη και δι-υδροξυ-μελφαλάνη είναι η πιο σημαντική μεταβολική οδός σε ανθρώπους. Οι εν λόγω μεταβολίτες είναι ανενεργοί.

Τα δεδομένα *in vivo* και *in vitro* υποδηλώνουν ότι ο μέγιστος καθοριστικός παράγοντας της ημίσειας ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος σε ανθρώπους είναι η αυτόματη αποδόμηση παρά ο ενζυματικός μεταβολισμός.

Αποβολή

Σε 15 παιδιά και 11 ενήλικες που χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας μελφαλάνης (140 mg/m^2 επιφάνειας του σώματος) με προκλητή διούρηση, η μέση αρχική και τελική ημίσεια διάρκεια ζωής ήταν $6,5 \pm 3,6 \text{ min}$ και $41,4 \pm 16,5 \text{ min}$, αντίστοιχα. Μέση αρχική και τελική ημίσεια διάρκεια ζωής $8,8 \pm 6,6 \text{ min}$ και $73,1 \pm 45,9 \text{ min}$, αντίστοιχα, καταγράφηκαν σε 28 ασθενείς με διάφορες κακοήθειες οι οποίοι έλαβαν δόσεις από 70 έως 200 mg/m^2 επιφάνειας σώματος με έγχυση διάρκειας 2 έως 20 min. Η μέση κάθαρση ήταν $564,6 \pm 159,1 \text{ ml/min}$.

Ειδικόι πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μελφαλάνης ενδέχεται να μειώνεται σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηλικιωμένοι

Κανένας συσχετισμός δεν έχει καταδειχθεί μεταξύ της ηλικίας και της κάθαρσης μελφαλάνης ή της τελικής ημίσειας ζωής αποβολής της μελφαλάνης (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μεταλλαξιogenese

Η μελφαλάνη έχει μεταλλαξιogenό δράση στη *Salmonella typhimurium*. Η μελφαλάνη προκάλεσε χρωμοσωμικές αλλοιώσεις *in vitro* (κύτταρα θηλαστικών) και *in vivo* (τρωκτικά). Οι κλινικές πληροφορίες για τη δυνητική τοξικότητα της μελφαλάνης περιλαμβάνονται στις παραγράφους 4.4 και 4.6.

Καρκινογένεση

Η μελφαλάνη, όπως και άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, έχει αναφερθεί ότι προκαλεί λευχαιμία. Υπήρξαν αναφορές οξείας λευχαιμίας μετά από θεραπεία με μελφαλάνη για νόσους όπως αμυλοείδωση, κακώθης μελάνωμα, πολλαπλό μυέλωμα, μακροσφαιριναιμία, σύνδρομο των ψυχρών συγκολλητινών και καρκίνος των ωοθηκών.

Κατά την εξέταση της χρήσης της μελφαλάνης, το δυνητικό θεραπευτικό όφελος πρέπει να αντισταθμίζει τους ενδεχόμενους κινδύνους.

Τοξικότητα του αναπαραγωγικού συστήματος και γονιμότητα

Σύμφωνα με μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, η μελφαλάνη έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους μετά από εφάπαξ δόση. Στις μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική

ικανότητα με επαναλαμβανόμενες δόσεις, η μελφαλάνη ήταν τοξική για τις μητέρες και προκάλεσε συγγενείς ανωμαλίες.

Η εφάπαξ δόση μελφαλάνης σε αρσενικούς ποντικούς προκάλεσε κυτταροτοξικότητα και χρωμοσωμικές αλλοιώσεις σε σπερματικά κύτταρα. Σε θηλυκούς ποντικούς παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των νεογνών ανά γέννηση. Μετά την ανάρρωση, ο αριθμός των νεογνών ανά γέννα ήταν μειωμένος με την πάροδο του χρόνου, γεγονός που σχετίζεται με μειωμένο αριθμό ωοθυλακίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) (E507)
Ποβιδόνη (E1201)

Διαλύτης

Υδωρ για ενέσιμα
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Αιθανόλη
Νάτριο κιτρικό (E331)

6.2 Ασυμβατότητες

Το PHELINUN δεν είναι συμβατό με διαλύματα έγχυσης που περιέχουν γλυκόζη.
Συνιστάται η χρήση αποκλειστικά ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός εκείνων που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

PHELINUN 50 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχτεί
3 χρόνια.

PHELINUN 200 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχτεί
3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση και την αραίωση

Μετά την ανασύσταση και την αραίωση, η χημική και φυσική σταθερότητα έχουν καταδειχθεί για 1 ώρα και 30 λεπτά στους 25°C. Συνεπώς, ο συνολικός χρόνος από την ανασύσταση και την αραίωση έως την ολοκλήρωση της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει την 1 ώρα και 30 λεπτά. Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη.

Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να ψύχεται, καθώς κάτι τέτοιο θα προκαλέσει κατακρήμνιση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου και σφραγισμένο με αποσπώμενο καπάκι αλουμινίου.

Διαλύτης

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου και σφραγισμένο με αποσπώμενο καπάκι αλουμινίου.

Μέγεθος συσκευασίας: ένα φιαλίδιο με 50 mg ή 200 mg μελφαλάνης και ένα φιαλίδιο με 10 ml ή 40 ml διαλύτη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Παρασκευή διαλύματος PHELINUN

Η κόνις πρέπει να ανασυσταθεί αμέσως μετά το άνοιγμα του φιαλιδίου.

Το PHELINUN πρέπει να προετοιμάζεται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C, με ανασύσταση της λυοφιλιωμένης κόνεως με 10 ml ή 40 ml διαλύτη και άμεση έντονη ανακίνηση έως ότου προκύψει ένα διαυγές διάλυμα, χωρίς ορατά σωματίδια. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια.

Εκτός εάν το συμπυκνωμένο διάλυμα χορηγείται σε διάλυμα ταχείας ροής μέσω ειδικής θύρας, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω πριν από τη χορήγηση με τον κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προκειμένου να αποκτήσει την τελική συγκέντρωση μεταξύ 0,45 και 4,0 mg/ml.

Το πυκνό σκεύασμα και το διάλυμα PHELINUN έχουν περιορισμένη σταθερότητα και πρέπει να ετοιμάζονται αμέσως πριν από τη χρήση.

Ο μέγιστος χρόνος μεταξύ ανασύστασης και αραίωσης του διαλύματος σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και την ολοκλήρωση της έγχυσης είναι 1 ώρα και 30 λεπτά.

Οδηγίες χειρισμού και απόρριψης

Η προετοιμασία της χρήσης του PHELINUN πρέπει να γίνεται σε ειδικό χώρο. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να διαθέτουν τον κατάλληλο εξοπλισμό, όπως μακρυμάνικα ενδύματα, προστατευτικά προσώπου, προστατευτικά κασκέτα, γυαλιά ασφαλείας, αποστειρωμένα γάντια μίας χρήσεως, προστατευτικά πλαίσια επιφάνειας εργασίας, δοχεία και σακούλες για τη συλλογή αποβλήτων. Η επεξεργασία κάθε σπασμένου δοχείου πρέπει να γίνεται με τις ίδιες προφυλάξεις και να θεωρείται ως μολυσμένο απόβλητο. Οι διαδικασίες για τον ασφαλή χειρισμό και την απόρριψη των αντινεοπλασιακών παραγόντων πρέπει να τηρούνται από τους επαγγελματίες υγείας ή το ιατρικό προσωπικό και να συμμορφώνονται προς τις ισχύουσες συστάσεις για τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.2).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2020
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και σε κάθε επακόλουθη επικαιροποίηση που δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή διαδικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως διατυπώνονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και θα προβεί σε οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RHELINUN 50 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μελφαλάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 50 mg μελφαλάνης (σε μορφή υδροχλωρικής μελφαλάνης)

Μετά την ανασύσταση με 10 ml διαλύτη, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος είναι 5 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Κόνις: υδροχλωρικό οξύ και ποβιδόνη

Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα, προπυλενογλυκόλη, αιθανόλη και νάτριο κιτρικό. **Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.**

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο των 50 mg κόνεως

Ένα φιαλίδιο με 10 ml διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση/αραίωση: το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταλύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1487/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Φιαλίδιο κόνεως

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PHELINUN 50 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

μελφαλάνη

Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυτταροτοξικό

ADIENNE S.r.l. S.U.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Φιαλίδιο διαλύτη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το PHELINUN 50 mg

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αποκλειστικά για αραίωση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ADIENNE S.r.l. S.U.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RHELINUN 200 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μελφαλάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 200 mg μελφαλάνης (σε μορφή υδροχλωρικής μελφαλάνης)

Μετά την ανασύσταση με 40 ml διαλύτη, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος είναι 5 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Κόνις: υδροχλωρικό οξύ και ποβιδόνη

Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα, προπυλενογλυκόλη, αιθανόλη και νάτριο κιτρικό. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο των 200 mg κόνεως

Ένα φιαλίδιο με 40 ml διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση/αραίωση: το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1487/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Φιαλίδιο κόνεως

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PHELINUN 200 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
μελφαλάνη

Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 200 mg μελφαλάνης (σε μορφή υδροχλωρικής μελφαλάνης)

Μετά την ανασύσταση με 40 ml διαλύτη, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος είναι 5 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: υδροχλωρικό οξύ και ποβιδόνη. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο των 200 mg κόνεως

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση/αραίωση: το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην κατανύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1487/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Φιαλίδιο διαλύτη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το PHELINUN 200 mg

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αποκλειστικά για αραίωση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

40 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

PHELINUN 50 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μελφαλάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το PHELINUN και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το PHELINUN
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το PHELINUN
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PHELINUN
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PHELINUN και ποια είναι η χρήση του

Το PHELINUN περιέχει τη δραστική ουσία μελφαλάνη η οποία ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων που αποκαλούνται κυτταροτοξικά (επίσης γνωστά ως χημειοθεραπεία) και δρα μειώνοντας τον αριθμό συγκεκριμένων κυττάρων.

Το PHELINUN μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα ή με ολοσωματική ακτινοβολία για τη θεραπεία νόσων όπως οι ακόλουθες:

- διάφορες μορφές καρκίνου του μυελού των οστών: πολλαπλό μυέλωμα, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (γνωστή επίσης ως οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, ΟΛΛ) και οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ)
- κακόηθες λέμφωμα (Hodgkin λέμφωμα και μη-Hodgkin λέμφωμα) - μια μορφή καρκίνου που επηρεάζει ορισμένους τύπους λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται λεμφοκύτταρα (κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις)
- νευροβλάστωμα, μια μορφή καρκίνου που αναπτύσσεται από μη φυσιολογικά νευρικά κύτταρα στον οργανισμό
- προηγμένος καρκίνος των ωοθηκών
- προηγμένος καρκίνος του μαστού

Το PHELINUN χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, ως φάρμακο προετοιμασίας πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για τη θεραπεία του καρκίνου του αίματος σε ενήλικες, καθώς και για τη θεραπεία καρκινικών και μη καρκινικών διαταραχών του αίματος στον παιδιατρικό πληθυσμό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το PHELINUN

Εάν έχετε απορίες, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το PHELINUN

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μελφαλάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος (μόνο σε ό,τι αφορά τη θεραπεία πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων) ή θηλάζετε (βλ. παράγραφο 2 «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν πρόκειται να λάβετε θεραπεία με μελφαλάνη, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να συνοδεύεται από προσεκτική παρακολούθηση της αιματολογικής σας κατάστασης, καθώς το συγκεκριμένο φάρμακο είναι ισχυρό κυτταροτοξικό που η δράση του προκαλεί πολύ μεγάλη μείωση των κυττάρων του αίματος.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με μελφαλάνη, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παρακάτω για εσάς:

- εάν έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία λόγω της συχνής μείωσης του αριθμού των αιμοσφαιρίων που προκαλούν οι συγκεκριμένες θεραπείες
- εάν έχετε ενδείξεις λοίμωξης (πυρετό, ρίγη, κ.λπ.). Σε περίπτωση χορήγησης θεραπείας με μελφαλάνη, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει φάρμακα όπως αντιβιοτικά, αντιμυκητιασικά ή αντιικά για την πρόληψη λοιμώξεων. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας χορηγήσει προϊόντα αίματος (για παράδειγμα, ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια)
- εάν αντιμετωπίζετε προβλήματα με τους νεφρούς σας ή νεφρική ανεπάρκεια (οι νεφροί σας δεν λειτουργούν αρκετά καλά). Σε αυτήν την περίπτωση η δόση του PHELINUN πρέπει να μειωθεί
- εάν εμφανίσατε ποτέ θρόμβο αίματος σε φλέβα (θρόμβωση). Η χρήση μελφαλάνης σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη ή δεξαμεθαζόνη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα σας χορηγήσει φαρμακευτική αγωγή για την πρόληψη θρομβοεμβολών.

Όταν λαμβάνετε μελφαλάνη, συνιστάται επαρκής ενυδάτωση και προκλητή διούρηση (μεγάλος όγκος υγρών χορηγούμενα σε φλέβα με στάγδην χορήγηση).

Για την πρόληψη και τη θεραπεία λοιμώξεων, θα σας χορηγηθούν φάρμακα όπως αντιλοιμώδη. Για την πρόληψη και τη θεραπεία γαστρεντερικών επιπλοκών, θα σας χορηγηθούν φάρμακα όπως αντιεμετικά.

Παιδιά και έφηβοι

Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι πιο πιθανόν να εμφανίσουν σοβαρές αναπνευστικές και γαστρεντερικές επιπλοκές. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποια αναπνευστική ή γαστρεντερική διαταραχή.

Η μελφαλάνη δεν πρέπει να χορηγείται ως φάρμακο προετοιμασίας πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε εφήβους ηλικίας άνω των 12 ετών με οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης της μελφαλάνης ως φάρμακο προετοιμασίας πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας δεν έχει τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και PHELINUN

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, ακόμη και φάρμακα που χορηγούνται χωρίς συνταγή.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα (χημειοθεραπεία),
- ναλιδιξικό οξύ (αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος). Μπορεί να προκαλέσει αιμορραγική εντεροκολίτιδα με θανατηφόρα έκβαση σε παιδιά όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μελφαλάνη,
- βουσουλφάνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου). Σε παιδιά, έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση της μελφαλάνης νωρίτερα των 24 ωρών από την τελευταία χορήγηση της από του στόματος βουσουλφάνης, μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη τοξικότητας,
- εάν πρόκειται σύντομα να εμβολιαστείτε ή εμβολιαστήκατε πρόσφατα. Ο λόγος είναι ότι ορισμένα εμβόλια ζωντανών εξασθενημένων ιών (όπως της πολιομυελίτιδας, της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς) ενδέχεται να σας προκαλέσουν λοίμωξη ενώ λαμβάνετε θεραπεία με μελφαλάνη.

Με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης για την πρόληψη της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έχουν αναφερθεί περιστατικά νεφρικής δυσλειτουργίας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Για τις υπόλοιπες ενδείξεις, η θεραπεία με μελφαλάνη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει μόνιμη βλάβη στο κύημα.

Εάν είστε ήδη έγκυος, είναι σημαντικό να συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν λάβετε τη θεραπεία με μελφαλάνη.

Εσείς και ο γιατρός σας θα λάβετε υπόψη τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με μελφαλάνη για εσάς και το μωρό σας.

Πρέπει να λαμβάνετε κατάλληλη αντισυλληπτική προφύλαξη για την αποφυγή ενδεχόμενης εγκυμοσύνης για όσο διάστημα εσείς ή ο σύντροφός σας λαμβάνετε μελφαλάνη, καθώς και 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μελφαλάνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PHELINUN.

Γονιμότητα

Η μελφαλάνη μπορεί να επηρεάσει τις ωοθήκες ή το σπέρμα και να προκαλέσει υπογονιμότητα (αδυναμία να αποκτήσετε παιδί).

Σε γυναίκες, η ωορρηξία και, κατά συνέπεια, η εμμηνορροία μπορεί να διακοπούν (αμηνόρροια). Σε άνδρες, σύμφωνα με τα ευρήματα μελετών σε ζώα, ενδέχεται να παρατηρηθεί απουσία ή μικρή ποσότητα ζωντανών σπερματικών κυττάρων. Ως εκ τούτου, συνιστάται στους άνδρες να εξετάζουν το ενδεχόμενο συντήρησης σπέρματος πριν από τη θεραπεία.

Ανδρική και γυναικεία αντισύλληψη

Συνιστάται οι άνδρες και οι γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με μελφαλάνη να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και έως 6 μήνες μετά τη διακοπή της.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο, που μπορεί να μειώσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το συγκεκριμένο φάρμακο περιέχει επίσης αλκοόλη, η οποία ενδέχεται να επηρεάσει τα παιδιά και τους εφήβους (βλ. παράγραφο 2 «Το PHELINUN περιέχει αιθανόλη (αλκοόλη)»).

Το PHELINUN περιέχει αιθανόλη (αλκοόλη)

Το συγκεκριμένο φάρμακο περιέχει 0,4 g αλκοόλης (αιθανόλης) σε κάθε φιαλίδιο διαλύτη που ισοδυναμούν με 42 mg/ml (0,42% βάρος κατ' όγκον). Η ποσότητα στο φιαλίδιο διαλύτη του συγκεκριμένου φαρμάκου ισοδυναμεί με 10 ml μύρας ή 4 ml κρασιού.

Ενήλικες

Η ποσότητα αλκοόλης στο συγκεκριμένο φάρμακο δεν είναι πιθανόν να έχει επίδραση στους ενήλικες.

Η ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο ενδέχεται να μεταβάλλει τις επιδράσεις άλλων φαρμάκων. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, συζητήστε το με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Βλ. επίσης τις πληροφορίες στην προαναφερόμενη παράγραφο «Κύηση».

Εάν είστε εθισμένος στο οινόπνευμα, συζητήστε το με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Η αλκοόλη στο συγκεκριμένο σκεύασμα είναι πιθανόν να επηρεάσει τα παιδιά και τους εφήβους. Στις επιδράσεις αυτές ενδέχεται να περιλαμβάνονται υπνηλία και αλλαγές στη συμπεριφορά. Επίσης, ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα συγκέντρωσης και συμμετοχής σε δραστηριότητες που απαιτούν σωματική άσκηση. Εάν πάσχετε από επιληψία ή ηπατικά προβλήματα, συζητήστε το με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Η ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο ενδέχεται να μεταβάλλει τις επιδράσεις άλλων φαρμάκων. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, συζητήστε το με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Βλ. επίσης τις πληροφορίες στην προαναφερόμενη παράγραφο «Κύηση».

Εάν είστε εθισμένος στο οινόπνευμα, συζητήστε το με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Το PHELINUN περιέχει προπυλενογλυκόλη

Το συγκεκριμένο φάρμακο περιέχει 6,2 g προπυλενογλυκόλης σε κάθε φιαλίδιο διαλύτη 10 ml που ισοδυναμούν με 0,62 g/ml.

Εάν το παιδί σας είναι κάτω των 5 ετών, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χορηγήσετε το συγκεκριμένο φάρμακο, ειδικότερα εάν λαμβάνει άλλα φάρμακα που περιέχουν προπυλενογλυκόλη ή αλκοόλη.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, μην λάβετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Βλ. επίσης τις πληροφορίες στην προαναφερόμενη παράγραφο «Κύηση».

Εάν πάσχετε από ηπατική ή νεφρική νόσο, μην λάβετε αυτό το φάρμακο, εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλλει σε πρόσθετες εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η προπυλενογλυκόλη στο συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να έχει την ίδια επίδραση με την κατανάλωση οινόπνευματος και αυξάνει τις πιθανότητες ανεπιθύμητων ενεργειών.

Χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μόνο εάν σας το συστήσει ο γιατρός. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλλει σε πρόσθετες εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Το PHELINUN περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το PHELINUN

Το PHELINUN θα σας χορηγείται πάντοτε από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων ή στη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση PHELINUN ανάλογα με την επιφάνειά του σώματός σας ή το βάρος σας και τη νόσο από την οποία πάσχετε, καθώς και από τη λειτουργία των νεφρών σας.

Όταν το PHELINUN χρησιμοποιείται ως αγωγή πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, χορηγείται πάντα σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Χρήση σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση κυμαίνεται από 100 έως 200 mg/m² επιφάνειας σώματος. Η δόση μπορεί να διαιρείται ισόποσα σε 2 ή 3 διαδοχικές ημέρες.

Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Το δοσολογικό σχήμα είναι το ακόλουθο: μία δόση από 100 έως 240 mg/m² επιφάνειας σώματος. Η δόση μπορεί να διαιρείται ισόποσα σε 2 ή 3 διαδοχικές ημέρες.

Χρήση σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η δόση είναι συνήθως μικρότερη, ανάλογα με τη σοβαρότητα του προβλήματος της νεφρικής λειτουργίας.

Χορήγηση

Το PHELINUN χορηγείται με έγχυση (στάγδην χορήγηση) εντός της φλέβας.

Εάν το PHELINUN εγχυθεί κατά λάθος έξω από τη φλέβα στον περιβάλλοντα ιστό, ή διαρρεύσει από τη φλέβα στον περιβάλλοντα ιστό, η χορήγηση του PHELINUN πρέπει να διακόπτεται άμεσα, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στον ιστό. Αυτό συνήθως προκαλεί πόνο, όπως νυγμούς, και αίσθημα καύσου. Εάν οι ασθενείς δεν μπορούν να εκφράσουν τον πόνο που βιώνουν, θα πρέπει να παρατηρούνται για τυχόν άλλες ενδείξεις όπως ερυθρότητα και οίδημα στο σημείο της ένεσης.

Εάν σας δοθεί μεγαλύτερη δόση PHELINUN από την κανονική

Εάν νομίζετε ότι έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση από την κανονική ή έχετε παραλείψει μία δόση, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρουσιάσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τις παρακάτω, ενημερώστε αμέσως τον ειδικό γιατρό σας ή μεταβείτε στο νοσοκομείο:

- Νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (κατά την οποία τα μεταμοσχευμένα κύτταρα επιτίθενται στον οργανισμό σας, με ενδεχομένως απειλητική για τη ζωή έκβαση)
- Μείωση των κυκλοφορούντων κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων που μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία (μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων), μη φυσιολογική αιμορραγία, αιμάτωμα
- Λοίμωξη, ορισμένες φορές σοβαρή και απειλητική για τη ζωή
- Γαστρεντερική αιμορραγία
- Δυσλειτουργία δύο ή περισσότερων συστημάτων οργάνων, που ενδέχεται να προκαλέσει δυσφορία και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή
- Διαταραχές της λειτουργίας του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν δυσλειτουργία των ωοθηκών και πρόωρη εμμηνόπαυση
- Για τους άνδρες: απουσία σπερματοζωαρίων στο σπέρμα (αζωοσπερμία)
- Σηπτικό σοκ
- Εξέλιξη, υποτροπή ή επανεμφάνιση του καρκίνου, εμφάνιση νέου καρκίνου
- Λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ορισμένες μορφές καρκίνου του αίματος)
- Αναπνευστικές διαταραχές: αναπνευστική ανεπάρκεια, δυσκολία στην αναπνοή (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας), φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα, σύνδρομο ιδιοπαθούς πνευμονίας), άχυνση των ιστών των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση), αιμορραγία στους πνεύμονες
- Σχηματισμός θρόμβων αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία σε όλο το σώμα που προκαλούν βλάβες στον εγκέφαλο, τους νεφρούς και την καρδιά
- Αιμορραγία στον εγκέφαλο
- Διαταραχές ήπατος: τοξική βλάβη στο ήπαρ, απόφραξη ηπατικής φλέβας
- Νεφρική βλάβη (οξεία νεφρική βλάβη, νεφρωσικό σύνδρομο), μειωμένη νεφρική λειτουργία
- Αλλεργική αντίδραση. Στις ενδείξεις μπορεί να περιλαμβάνονται κνίδωση, οίδημα, δερματικές εκχύσεις, απώλεια συνείδησης, εργώδης αναπνοή, χαμηλή αρτηριακή πίεση, καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατος
- Καταπληξία (λόγω καρδιακής ανακοπής)
- Νόσος κατά την οποία τα ερυθρά αιμοσφαίρια διασπώνται πρόωρα - προκαλώντας σας εξαιρετική κόπωση, δύσπνοια και ζάλη και, ενδεχομένως, κεφαλαλγία ή κιτρίνισμα του δέρματος ή των οφθαλμών σας
- Καρδιαγγειακές διαταραχές: αλλαγές και ανωμαλίες στην ικανότητα της καρδιάς να τροφοδοτεί τον οργανισμό με αίμα, γεγονός που προκαλεί κατακράτηση υγρών, δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα κόπωσης (καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια) και φλεγμονή γύρω από την καρδιά (περικαρδιακή συλλογή υγρού)
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση στις αρτηρίες των πνευμόνων
- Σοβαρή φλεγμονή και ανοσολογικές επιπλοκές (αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση)
- Σοβαρή δερματική βλάβη (π.χ. αλλοιώσεις, πομφόλυγες, απολέπιση και, σε σοβαρές περιπτώσεις, αποφολίδωση) δυνητικά σε ολόκληρη την επιφάνεια του σώματος, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- Αιμορραγία
- Σχηματισμός θρόμβων αίματος σε εν τω βάθει φλέβα, ειδικότερα στους πνεύμονες (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) και στένωση της πνευμονικής αρτηρίας (πνευμονική εμβολή)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αλωπεκία (τριχόπτωση) - σε υψηλές δόσεις

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Ναυτία
- Έμετος
- Διάρροια
- Φλεγμονή στο εσωτερικό και γύρω από το στόμα (στοματίτιδα)
- Πυρετός, ρίγη
- Απουσία εμμηνόρροιας (αμηνόρροια)
- Αλωπεκία (τριχόπτωση) - σε φυσιολογικές δόσεις

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Διαταραχές του δέρματος: ερυθρότητα του δέρματος με μικρά συρρέοντα εξογκώματα (κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα)
- Οι ασθενείς με σοβαρές αιματολογικές νόσους ενδέχεται να έχουν έντονη αίσθηση θερμής ή μούδιασμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Κνησμός
- Ηπατικά προβλήματα τα οποία ενδέχεται να αποτυπώνονται στις εξετάσεις αίματος ή να προκαλούν ίκτερο (κιτρίνισμα του λευκού μέρους των οφθαλμών και του δέρματος)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Φλεγμονή της ουροδόχου κύστης με αίμα στα ούρα
- Αυξημένη κρεατινίνη αίματος

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι πιο πιθανόν να εμφανίσουν σοβαρές αναπνευστικές και γαστρεντερικές επιπλοκές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το PHELINUN

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ένδειξη «EXP» (ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Μετά την ανασύσταση και την αραιώση, το προϊόν είναι σταθερό για 1 ώρα και 30 λεπτά στους 25 °C. Συνεπώς, ο συνολικός χρόνος από την ανασύσταση και την αραιώση έως την ολοκλήρωση της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει την 1 ώρα και 30 λεπτά.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PHELINUN

- Η δραστική ουσία είναι η μελφαλάνη. Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 50 mg μελφαλάνης (σε μορφή υδροχλωρικής μελφαλάνης). Μετά την ανασύσταση με 10 ml διαλύτη, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος μελφαλάνης είναι 5 mg/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Κόνις: υδροχλωρικό οξύ (E507) και ποβιδόνη (E1201)
Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα, προπυλενογλυκόλη (E1520), αιθανόλη και νάτριο κιτρικό (E331) (βλ. παράγραφο 2).

Εμφάνιση του PHELINUN και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το PHELINUN είναι κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Η κόνις παρέχεται σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο με λευκή έως ανοιχτή κίτρινη κόνι ή συμπαγή ουσία. Ο διαλύτης είναι άχρωμο, διαυγές υγρό που παρέχεται σε διαυγή γυάλινη φιάλη.

Κάθε συσκευασία PHELINUN περιέχει: ένα φιαλίδιο με 50 mg κόνεως (μελφαλάνη) και ένα φιαλίδιο με 10 ml διαλύτη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Ιταλία

Τηλ.: +39 0240700445

E-mail: adienne@adienne.com

Παρασκευαστής

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Ιταλία

Τηλ.: +39.0331.581111

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Ιταλία

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {μήνα EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>:

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

PHELINUN 50 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Όπως με όλες τις υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας, η προετοιμασία και ο χειρισμός αυτού του προϊόντος απαιτεί αρκετές προφυλάξεις για τη διασφάλιση της προστασίας τόσο των επαγγελματιών υγείας όσο και του περιβάλλοντός τους, λαμβάνοντας υπόψη τις συνθήκες ασφαλείας που απαιτούνται για τον ασθενή.

Πέρα από τα συνήθη μέτρα προφύλαξης για τη διασφάλιση της στεριότητας των ενέσιμων παρασκευασμάτων, είναι απαραίτητο να:

- Φοράτε μακρυμάνικα ρούχα με σφιχτές μανσέτες για την πρόληψη εκτίναξης του διαλύματος στο δέρμα
- Φοράτε χειρουργική μάσκα και προστατευτικά γυαλιά ασφαλείας μίας χρήσης
- Φοράτε γάντια μίας χρήσης μετά το άσηπτο πλύσιμο των χεριών
- Προετοιμάζετε το διάλυμα σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο
- Διακόπτετε την έγχυση σε περίπτωση εξαγγείωσης
- Απορρίπτετε τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία του διαλύματος (σύριγγες, κομπρέσες, πεδία, φιαλίδια) σε δοχεία ειδικά διαμορφωμένα για τον σκοπό αυτό
- Καταστρέφετε τα μολυσμένα απόβλητα
- Χειρίζεστε τις εκκρίσεις και τον έμετο με ιδιαίτερη προσοχή.

Εάν το PHELINUN έρθει τυχαία σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως το δέρμα σχολαστικά με σαπούνι και νερό.

Σε περίπτωση τυχαίας επαφής με τα μάτια ή τους βλεννογόνους, ξεπλύνετε με άφθονο νερό.

Η εισπνοή του προϊόντος πρέπει να αποφεύγεται.

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν τον χειρισμό κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Ενήλικες

Πολλαπλό μνέλωμα, κακήθης λέμφωμα (Hodgkin, μη-Hodgkin λέμφωμα), οξεία λεμφοβλαστική και μυελοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ και ΟΜΛ), καρκίνος των ωοθηκών και αδenoκαρκίνωμα του μαστού σε υψηλές δόσεις

Το δοσολογικό σχήμα είναι το ακόλουθο: μία δόση από 100 έως 200 mg/m² επιφάνειας του σώματος (περίπου 2,5 έως 5,0 mg/kg σωματικού βάρους). Η δόση μπορεί να διαιρείται ισόποσα σε 2 ή 3 διαδοχικές ημέρες. Μετά από δόσεις άνω των 140 mg/m² επιφάνειας του σώματος απαιτείται αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων.

Κακοήθεις αιματολογικές νόσοι πριν από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι 140 mg/m² χορηγούμενη με μία ημερήσια έγχυση, ή 70 mg/m² άπαξ ημερησίως επί δύο διαδοχικές ημέρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οξεία λεμφοβλαστική και μυελοβλαστική λευχαιμία σε υψηλές δόσεις

Το δοσολογικό σχήμα είναι το ακόλουθο: μία δόση από 100 έως 200 mg/m² επιφάνειας του σώματος (περίπου 2,5 έως 5,0 mg/kg σωματικού βάρους). Η δόση μπορεί να διαιρείται ισόποσα σε 2 ή 3 διαδοχικές ημέρες. Μετά από δόσεις άνω των 140 mg/m² επιφάνειας του σώματος απαιτείται αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων.

Παιδικό νευροβλάστωμα

Η συνιστώμενη δόση για την επίτευξη ανταπόκρισης με τη χορήγηση συμβατικής θεραπείας είναι μία εφάπαξ δόση των 100 mg/m² έως 240 mg/m² επιφάνειας του σώματος (ορισμένες φορές διαιρούμενη ισόποσα σε 3 διαδοχικές ημέρες), σε συνδυασμό με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η έγχυση πραγματοποιείται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή/και άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Αιματολογικές νόσοι πριν από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι η εξής:

- κακοήθεις αιματολογικές νόσοι: 140 mg/ m² με μία εφάπαξ ημερήσια έγχυση
- μη κακοήθεις αιματολογικές νόσοι: 140 mg/m² χορηγούμενη με μία ημερήσια έγχυση, ή 70 mg/m² άπαξ ημερησίως επί δύο διαδοχικές ημέρες.

Θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Προληπτική αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον κατά τους 5 πρώτους μήνες της θεραπείας, ειδικότερα σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης. Η απόφαση για τη λήψη προληπτικών αντιθρομβωτικών μέτρων πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση των υποκείμενων κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Συνιστάται να διασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση των ασθενών και η προκλητή διούρηση, καθώς και η προληπτική χορήγηση παραγόντων κατά των λοιμώξεων (βακτηριακών, μυκητιασικών, ιογενών) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης πριν από τη θεραπεία φαίνεται να μειώνει τη σοβαρότητα της γαστρεντερικής βλάβης που προκαλείται από τις υψηλές δόσεις PHELINUN. Για περισσότερες λεπτομέρειες ανατρέξτε στη βιβλιογραφία (βλ. παράγραφο 4.8).

Η εφαρμογή προληπτικών μέτρων, όπως η χορήγηση αντιμολυσματικών παραγόντων μπορεί να είναι χρήσιμη. (βλ. παράγραφο 4.8).

Η εμφάνιση της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή (GvHD) μπορεί να προληφθεί με τη χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στο πλαίσιο προφύλαξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχει συνιστώμενη δοσολογία για χορήγηση του PHELINUN σε ηλικιωμένους.

Ωστόσο, συχνά οι συμβατικές δόσεις της μελφαλάνης ισχύουν και για τους ηλικιωμένους.

Η εμπειρία από τη χρήση υψηλών δόσεων μελφαλάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένη. Για τον λόγο αυτό, πριν από τη χρήση υψηλών δόσεων μελφαλάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη διασφάλιση της γενικής κατάστασης της υγείας του ασθενούς και της λειτουργίας των οργάνων του.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Η κάθαρση της μελφαλάνης, παρότι παρουσιάζει διακυμάνσεις, ενδέχεται να μειωθεί λόγω της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Υψηλές δόσεις μελφαλάνης με θεραπεία διάσωσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων χρησιμοποιούνται επιτυχώς ακόμα και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Κατά κανόνα, για τη θεραπεία με υψηλή δόση μελφαλάνης χωρίς θεραπεία διάσωσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min) είναι συνήθης η μείωση της δόσης κατά 50%. Η υψηλή δόση μελφαλάνης (άνω των

140 mg/m²) χωρίς θεραπεία διάσωσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με πιο σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Στις υψηλές δόσεις μελφαλάνης (100 έως 240 mg/m² επιφάνειας του σώματος), η ανάγκη μείωσης της δόσης εξαρτάται από τον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας, την εκ νέου έγχυση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και τη θεραπευτική ανάγκη. Η ένεση μελφαλάνης πρέπει να χορηγείται σε δόσεις άνω των 140 mg/m² με θεραπεία διάσωσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Παρασκευή διαλύματος PHELINUN

Να μην χρησιμοποιείται αυτό το προϊόν εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία αλλοίωσης. Το PHELINUN πρέπει να προετοιμάζεται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C, με ανασύσταση της λυοφιλιωμένης κόνεως με 10 ml διαλύτη και άμεση έντονη ανακίνηση έως ότου προκύψει ένα διαυγές διάλυμα, χωρίς ορατά σωματίδια. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια.

Εκτός εάν το συμπυκνωμένο διάλυμα χορηγείται σε διάλυμα ταχείας έγχυσης μέσω ειδικής θύρας, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει, πριν από τη χορήγηση, να αραιώνεται περαιτέρω με τον κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προκειμένου να αποκτήσει την τελική συγκέντρωση μεταξύ 0,45 και 4,0 mg/ml.

Το πυκνό σκεύασμα και το διάλυμα PHELINUN έχουν περιορισμένη σταθερότητα και πρέπει να ετοιμάζονται αμέσως πριν από τη χρήση. Ο μέγιστος χρόνος μεταξύ ανασύστασης και αραιώσεως σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και την ολοκλήρωση της έγχυσης είναι 1 ώρα και 30 λεπτά.

Το PHELINUN δεν είναι συμβατό με διαλύματα έγχυσης που περιέχουν γλυκόζη.

Συνιστάται η χρήση αποκλειστικά ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Σε περίπτωση που παρατηρήσετε θολότητα ή κρυσταλλοποίηση στο ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα, πρέπει να απορρίψετε το παρασκεύασμα.

Τρόπος χορήγησης

Το PHELINUN προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χρήση.

Όταν το PHELINUN χορηγείται μέσω περιφερικής ενδοφλέβιας οδού ενδέχεται να παρατηρηθεί εξαγγείωση. Σε περίπτωση εξαγγείωσης, η χορήγηση πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να χρησιμοποιείται η κεντρική φλεβική γραμμή.

Το PHELINUN υπό μορφή πυκνού διαλύματος (5 mg/ml) συνιστάται να ενίεται με αργό ρυθμό στη θύρα έγχυσης ταχείας ροής του διαλύματος.

Σε περίπτωση χορήγησης υψηλών δόσεων PHELINUN με ή χωρίς μεταμόσχευση, συνιστάται η χορήγηση ως διάλυμα μέσω της κεντρικής φλεβικής γραμμής για την αποφυγή εξαγγείωσης. Εάν η ένεση του πυκνού σκευάσματος (5 mg/ml) με αργό ρυθμό σε διάλυμα έγχυσης ταχείας ροής δεν είναι κατάλληλη, το PHELINUN μπορεί να χορηγηθεί κατόπιν περαιτέρω αραιώσεως με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε ασκό διαλύματος «αργής έγχυσης».

Όταν αραιώνεται περαιτέρω σε διάλυμα έγχυσης, το PHELINUN έχει μειωμένη σταθερότητα και ο ρυθμός αποδόμησής του αυξάνεται ταχέως με την αύξηση της θερμοκρασίας.

Συνιστάται η έγχυση να πραγματοποιείται σε θερμοκρασία χαμηλότερη των 25°C.

Απόρριψη

Οποιαδήποτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα διαλύματος μετά από 1,5 ώρα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό και την απόρριψη κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά φάρμακα.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

PHELINUN 200 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μελφαλάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το PHELINUN και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το PHELINUN
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το PHELINUN
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PHELINUN
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PHELINUN και ποια είναι η χρήση του

Το PHELINUN περιέχει τη δραστική ουσία μελφαλάνη η οποία ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων που αποκαλούνται κυτταροτοξικά (επίσης γνωστά ως χημειοθεραπεία) και δρα μειώνοντας τον αριθμό συγκεκριμένων κυττάρων.

Το PHELINUN μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα ή με ολοσωματική ακτινοβολία για τη θεραπεία νόσων όπως οι ακόλουθες:

- διάφορες μορφές καρκίνου του μυελού των οστών: πολλαπλό μυέλωμα, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (γνωστή επίσης ως οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, ΟΛΛ) και οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ)
- κακόηθες λέμφωμα (Hodgkin λέμφωμα και μη-Hodgkin λέμφωμα) - μια μορφή καρκίνου που επηρεάζει ορισμένους τύπους λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται λεμφοκύτταρα (κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις)
- νευροβλάστωμα, μια μορφή καρκίνου που αναπτύσσεται από μη φυσιολογικά νευρικά κύτταρα στον οργανισμό
- προηγμένος καρκίνος των ωοθηκών
- προηγμένος καρκίνος του μαστού

Το PHELINUN χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, ως φάρμακο προετοιμασίας πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για τη θεραπεία του καρκίνου του αίματος σε ενήλικες, καθώς και για τη θεραπεία καρκινικών και μη καρκινικών διαταραχών του αίματος στον παιδιατρικό πληθυσμό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το PHELINUN

Εάν έχετε απορίες, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το PHELINUN

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μελφαλάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος (μόνο σε ό,τι αφορά τη θεραπεία πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων) ή θηλάζετε (βλ. παράγραφο 2 «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν πρόκειται να λάβετε θεραπεία με μελφαλάνη, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να συνοδεύεται από προσεκτική παρακολούθηση της αιματολογικής σας κατάστασης, καθώς το συγκεκριμένο φάρμακο είναι ισχυρό κυτταροτοξικό που η δράση του προκαλεί πολύ μεγάλη μείωση των κυττάρων του αίματος.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με μελφαλάνη, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παρακάτω για εσάς:

- εάν έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία λόγω της συχνής μείωσης του αριθμού των αιμοσφαιρίων που προκαλούν οι συγκεκριμένες θεραπείες
- εάν έχετε ενδείξεις λοίμωξης (πυρετό, ρίγη, κ.λπ.). Σε περίπτωση χορήγησης θεραπείας με μελφαλάνη, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει φάρμακα όπως αντιβιοτικά, αντιμυκητιασικά ή αντιικά για την πρόληψη λοιμώξεων. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας χορηγήσει προϊόντα αίματος (για παράδειγμα, ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια)
- εάν αντιμετωπίζετε προβλήματα με τους νεφρούς σας ή νεφρική ανεπάρκεια (οι νεφροί σας δεν λειτουργούν αρκετά καλά). Σε αυτήν την περίπτωση η δόση του PHELINUN πρέπει να μειωθεί
- εάν εμφανίσατε ποτέ θρόμβο αίματος σε φλέβα (θρόμβωση). Η χρήση μελφαλάνης σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη ή δεξαμεθαζόνη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα σας χορηγήσει φαρμακευτική αγωγή για την πρόληψη θρομβοεμβολών.

Όταν λαμβάνετε μελφαλάνη, συνιστάται επαρκής ενυδάτωση και προκλητή διούρηση (μεγάλος όγκος υγρών χορηγούμενα σε φλέβα με στάγδην χορήγηση).

Για την πρόληψη και τη θεραπεία λοιμώξεων, θα σας χορηγηθούν φάρμακα όπως αντιλοιμώδη.

Για την πρόληψη και τη θεραπεία γαστρεντερικών επιπλοκών, θα σας χορηγηθούν φάρμακα όπως αντιεμετικά.

Παιδιά και έφηβοι

Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι πιο πιθανόν να εμφανίσουν σοβαρές αναπνευστικές και γαστρεντερικές επιπλοκές. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποια αναπνευστική ή γαστρεντερική διαταραχή.

Η μελφαλάνη δεν πρέπει να χορηγείται ως φάρμακο προετοιμασίας πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε εφήβους ηλικίας άνω των 12 ετών με οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης της μελφαλάνης ως φάρμακο προετοιμασίας πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας δεν έχει τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και PHELINUN

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, ακόμη και φάρμακα που χορηγούνται χωρίς συνταγή.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα (χημειοθεραπεία),
- ναλιδιξικό οξύ (αντιβιοτικό για τη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος). Μπορεί να προκαλέσει αιμορραγική εντεροκολίτιδα με θανατηφόρα έκβαση σε παιδιά όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μελφαλάνη,
- βουσουλφάνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου). Σε παιδιά, έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση της μελφαλάνης νωρίτερα των 24 ωρών από την τελευταία χορήγηση της από του στόματος βουσουλφάνης, μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη τοξικότητας,
- εάν πρόκειται σύντομα να εμβολιαστείτε ή εμβολιαστήκατε πρόσφατα. Ο λόγος είναι ότι ορισμένα εμβόλια ζωντανών εξασθενημένων ιών (όπως της πολιομυελίτιδας, της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς) ενδέχεται να σας προκαλέσουν λοίμωξη ενώ λαμβάνετε θεραπεία με μελφαλάνη.

Με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης για την πρόληψη της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έχουν αναφερθεί περιστατικά νεφρικής δυσλειτουργίας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Για τις υπόλοιπες ενδείξεις, η θεραπεία με μελφαλάνη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει μόνιμη βλάβη στο κύημα.

Εάν είστε ήδη έγκυος, είναι σημαντικό να συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν λάβετε τη θεραπεία με μελφαλάνη.

Εσείς και ο γιατρός σας θα λάβετε υπόψη τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με μελφαλάνη για εσάς και το μωρό σας.

Πρέπει να λαμβάνετε κατάλληλη αντισυλληπτική προφύλαξη για την αποφυγή ενδεχόμενης εγκυμοσύνης για όσο διάστημα εσείς ή ο σύντροφός σας λαμβάνετε μελφαλάνη, καθώς και 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μελφαλάνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PHELINUN.

Γονιμότητα

Η μελφαλάνη μπορεί να επηρεάσει τις ωοθήκες ή το σπέρμα και να προκαλέσει υπογονιμότητα (αδυναμία να αποκτήσετε παιδί).

Σε γυναίκες, η ωορρηξία και, κατά συνέπεια, η εμμηνορροία μπορεί να διακοπούν (αμηνόρροια). Σε άνδρες, σύμφωνα με τα ευρήματα μελετών σε ζώα, ενδέχεται να παρατηρηθεί απουσία ή μικρή ποσότητα ζωντανών σπερματικών κυττάρων. Ως εκ τούτου, συνιστάται στους άνδρες να εξετάζουν το ενδεχόμενο συντήρησης σπέρματος πριν από τη θεραπεία.

Ανδρική και γυναικεία αντισύλληψη

Συνιστάται οι άνδρες και οι γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με μελφαλάνη να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και έως 6 μήνες μετά τη διακοπή της.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο, που μπορεί να μειώσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το συγκεκριμένο φάρμακο περιέχει επίσης αλκοόλη, η οποία ενδέχεται να επηρεάσει τα παιδιά και τους εφήβους (βλ. παράγραφο 2 «Το PHELINUN περιέχει αιθανόλη (αλκοόλη)»).

Το PHELINUN περιέχει αιθανόλη (αλκοόλη)

Το συγκεκριμένο φάρμακο περιέχει 1,6 g αλκοόλης (αιθανόλης) σε κάθε φιαλίδιο διαλύτη που ισοδυναμούν με 42 mg/ml (0,42% βάρος κατ' όγκον). Η ποσότητα στο φιαλίδιο διαλύτη του συγκεκριμένου φαρμάκου ισοδυναμεί με 40 ml μύρας ή 17 ml κρασιού.

Ενήλικες

Η ποσότητα αλκοόλης στο συγκεκριμένο φάρμακο δεν είναι πιθανόν να έχει επίδραση στους ενήλικες.

Η ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο ενδέχεται να μεταβάλλει τις επιδράσεις άλλων φαρμάκων. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, συζητήστε το με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Βλ. επίσης τις πληροφορίες στην προαναφερόμενη παράγραφο «Κύηση».

Εάν είστε εθισμένος στο οινόπνευμα, συζητήστε το με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Η αλκοόλη στο συγκεκριμένο σκεύασμα είναι πιθανόν να επηρεάσει τα παιδιά και τους εφήβους. Στις επιδράσεις αυτές ενδέχεται να περιλαμβάνονται υπνηλία και αλλαγές στη συμπεριφορά. Επίσης, ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα συγκέντρωσης και συμμετοχής σε δραστηριότητες που απαιτούν σωματική άσκηση. Εάν πάσχετε από επιληψία ή ηπατικά προβλήματα, συζητήστε το με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Η ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο ενδέχεται να μεταβάλλει τις επιδράσεις άλλων φαρμάκων. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, συζητήστε το με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Βλ. επίσης τις πληροφορίες στην προαναφερόμενη παράγραφο «Κύηση».

Εάν είστε εθισμένος στο οινόπνευμα, συζητήστε το με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Το PHELINUN περιέχει προπυλενογλυκόλη

Το συγκεκριμένο φάρμακο περιέχει 24,9 g προπυλενογλυκόλης σε κάθε φιαλίδιο διαλύτη 40 ml που ισοδυναμούν με 0,62 g/ml.

Εάν το παιδί σας είναι κάτω των 5 ετών, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χορηγήσετε το συγκεκριμένο φάρμακο, ειδικότερα εάν λαμβάνει άλλα φάρμακα που περιέχουν προπυλενογλυκόλη ή αλκοόλη.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, μην λάβετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Βλ. επίσης τις πληροφορίες στην προαναφερόμενη παράγραφο «Κύηση».

Εάν πάσχετε από ηπατική ή νεφρική νόσο, μην λάβετε αυτό το φάρμακο, εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλλει σε πρόσθετες εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η προπυλενογλυκόλη στο συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να έχει την ίδια επίδραση με την κατανάλωση οινόπνευματος και αυξάνει τις πιθανότητες ανεπιθύμητων ενεργειών.

Χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μόνο εάν σας το συστήσει ο γιατρός. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλλει σε πρόσθετες εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Το PHELINUN περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 62,52 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε φιαλίδιο. Η ποσότητα αυτή ισοδυναμεί με 3 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

3. Πώς χορηγείται το PHELINUN

Το PHELINUN θα σας χορηγείται πάντοτε από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων ή στη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση PHELINUN ανάλογα με την επιφάνειά του σώματός σας ή το βάρος σας και τη νόσο από την οποία πάσχετε, καθώς και από τη λειτουργία των νεφρών σας.

Όταν το PHELINUN χρησιμοποιείται ως αγωγή πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, χορηγείται πάντα σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Χρήση σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση κυμαίνεται από 100 έως 200 mg/m² επιφάνειας σώματος. Η δόση μπορεί να διαιρείται ισόποσα σε 2 ή 3 διαδοχικές ημέρες.

Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Το δοσολογικό σχήμα είναι το ακόλουθο: μία δόση από 100 έως 240 mg/m² επιφάνειας σώματος. Η δόση μπορεί να διαιρείται ισόποσα σε 2 ή 3 διαδοχικές ημέρες.

Χρήση σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η δόση είναι συνήθως μικρότερη, ανάλογα με τη σοβαρότητα του προβλήματος της νεφρικής λειτουργίας.

Χορήγηση

Το PHELINUN χορηγείται με έγχυση (στάγδην χορήγηση) εντός της φλέβας.

Εάν το PHELINUN εγχυθεί κατά λάθος έξω από τη φλέβα στον περιβάλλοντα ιστό, ή διαρρεύσει από τη φλέβα στον περιβάλλοντα ιστό, η χορήγηση του PHELINUN πρέπει να διακόπτεται άμεσα, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στον ιστό. Αυτό συνήθως προκαλεί πόνο, όπως νυγμούς, και αίσθημα καύσου. Εάν οι ασθενείς δεν μπορούν να εκφράσουν τον πόνο που βιώνουν, θα πρέπει να παρατηρούνται για τυχόν άλλες ενδείξεις όπως ερυθρότητα και οίδημα στο σημείο της ένεσης.

Εάν σας δοθεί μεγαλύτερη δόση PHELINUN από την κανονική

Εάν νομίζετε ότι έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση από την κανονική ή έχετε παραλείψει μία δόση, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρουσιάσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν εμφανίσετε κάποιο από τις παρακάτω, ενημερώστε αμέσως τον ειδικό γιατρό σας ή μεταβείτε στο νοσοκομείο:

- Νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (κατά την οποία τα μεταμοσχευμένα κύτταρα επιτίθενται στον οργανισμό σας, με ενδεχομένως απειλητική για τη ζωή έκβαση)
- Μείωση των κυκλοφορούντων κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων που μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία (μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων), μη φυσιολογική αιμορραγία, αιμάτωμα
- Λοίμωξη, ορισμένες φορές σοβαρή και απειλητική για τη ζωή
- Γαστρεντερική αιμορραγία
- Δυσλειτουργία δύο ή περισσότερων συστημάτων οργάνων, που ενδέχεται να προκαλέσει δυσφορία και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή
- Διαταραχές της λειτουργίας του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν δυσλειτουργία των ωοθηκών και πρόωρη εμμηνόπαυση
- Για τους άνδρες: απουσία σπερματοζωαρίων στο σπέρμα (αζωοσπερμία)
- Σηπτικό σοκ
- Εξέλιξη, υποτροπή ή επανεμφάνιση του καρκίνου, εμφάνιση νέου καρκίνου
- Λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ορισμένες μορφές καρκίνου του αίματος)
- Αναπνευστικές διαταραχές: αναπνευστική ανεπάρκεια, δυσκολία στην αναπνοή (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας), φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα, σύνδρομο ιδιοπαθούς πνευμονίας), άχυνση των ιστών των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση), αιμορραγία στους πνεύμονες
- Σχηματισμός θρόμβων αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία σε όλο το σώμα που προκαλούν βλάβες στον εγκέφαλο, τους νεφρούς και την καρδιά
- Αιμορραγία στον εγκέφαλο
- Διαταραχές ήπατος: τοξική βλάβη στο ήπαρ, απόφραξη ηπατικής φλέβας
- Νεφρική βλάβη (οξεία νεφρική βλάβη, νεφρωσικό σύνδρομο), μειωμένη νεφρική λειτουργία
- Αλλεργική αντίδραση. Στις ενδείξεις μπορεί να περιλαμβάνονται κνίδωση, οίδημα, δερματικές εκχύσεις, απώλεια συνείδησης, εργώδης αναπνοή, χαμηλή αρτηριακή πίεση, καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατος
- Καταπληξία (λόγω καρδιακής ανακοπής)
- Νόσος κατά την οποία τα ερυθρά αιμοσφαίρια διασπώνται πρόωρα - προκαλώντας σας εξαιρετική κόπωση, δύσπνοια και ζάλη και, ενδεχομένως, κεφαλαλγία ή κιτρίνισμα του δέρματος ή των οφθαλμών σας
- Καρδιαγγειακές διαταραχές: αλλαγές και ανωμαλίες στην ικανότητα της καρδιάς να τροφοδοτεί τον οργανισμό με αίμα, γεγονός που προκαλεί κατακράτηση υγρών, δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα κόπωσης (καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια) και φλεγμονή γύρω από την καρδιά (περικαρδιακή συλλογή υγρού)
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση στις αρτηρίες των πνευμόνων
- Σοβαρή φλεγμονή και ανοσολογικές επιπλοκές (αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση)
- Σοβαρή δερματική βλάβη (π.χ. αλλοιώσεις, πομφόλυγες, απολέπιση και, σε σοβαρές περιπτώσεις, αποφολίδωση) δυνητικά σε ολόκληρη την επιφάνεια του σώματος, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- Αιμορραγία
- Σχηματισμός θρόμβων αίματος σε εν τω βάθει φλέβα, ειδικότερα στους πνεύμονες (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) και στένωση της πνευμονικής αρτηρίας (πνευμονική εμβολή)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αλωπεκία (τριχόπτωση) - σε υψηλές δόσεις

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Ναυτία
- Έμετος
- Διάρροια
- Φλεγμονή στο εσωτερικό και γύρω από το στόμα (στοματίτιδα)
- Πυρετός, ρίγη
- Απουσία εμμηνόρροιας (αμηνόρροια)
- Αλωπεκία (τριχόπτωση) - σε φυσιολογικές δόσεις

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Διαταραχές του δέρματος: ερυθρότητα του δέρματος με μικρά συρρέοντα εξογκώματα (κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα)
- Οι ασθενείς με σοβαρές αιματολογικές νόσους ενδέχεται να έχουν έντονη αίσθηση θερμής ή μούδιασμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Κνησμός
- Ηπατικά προβλήματα τα οποία ενδέχεται να αποτυπώνονται στις εξετάσεις αίματος ή να προκαλούν ίκτερο (κιτρίνισμα του λευκού μέρους των οφθαλμών και του δέρματος)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Φλεγμονή της ουροδόχου κύστης με αίμα στα ούρα
- Αυξημένη κρεατινίνη αίματος

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι πιο πιθανόν να εμφανίσουν σοβαρές αναπνευστικές και γαστρεντερικές επιπλοκές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τονφαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το PHELINUN

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ένδειξη «EXP» (ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Μετά την ανασύσταση και την αραιώση, το προϊόν είναι σταθερό για 1 ώρα και 30 λεπτά στους 25 °C. Συνεπώς, ο συνολικός χρόνος από την ανασύσταση και την αραιώση έως την ολοκλήρωση της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τη 1 ώρα και 30 λεπτά.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PHELINUN

- Η δραστική ουσία είναι η μελφαλάνη. Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 200 mg μελφαλάνης (σε μορφή υδροχλωρικής μελφαλάνης). Μετά την ανασύσταση με 40 ml διαλύτη, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος μελφαλάνης είναι 5 mg/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Κόνις: υδροχλωρικό οξύ (E507) και ποβιδόνη (E1201)
Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα, προπυλενογλυκόλη (E1520), αιθανόλη και νάτριο κιτρικό (E331) (βλ. παράγραφο 2).

Εμφάνιση του PHELINUN και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το PHELINUN είναι κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Η κόνις παρέχεται σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο με λευκή έως ανοιχτή κίτρινη κόνι ή συμπαγή ουσία. Ο διαλύτης είναι άχρωμο, διαυγές υγρό που παρέχεται σε διαυγή γυάλινη φιάλη.

Κάθε συσκευασία PHELINUN περιέχει: ένα φιαλίδιο με 200 mg κόνεως (μελφαλάνη) και ένα φιαλίδιο με 40 ml διαλύτη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {μήνα ΕΕΕΕ}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>:

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

PHELINUN 200 mg κόνις και διαλύτης για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Όπως με όλες τις υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας, η προετοιμασία και ο χειρισμός αυτού του προϊόντος απαιτεί αρκετές προφυλάξεις για τη διασφάλιση της προστασίας τόσο των επαγγελματιών υγείας όσο και του περιβάλλοντός τους, λαμβάνοντας υπόψη τις συνθήκες ασφαλείας που απαιτούνται για τον ασθενή.

Πέρα από τα συνήθη μέτρα προφύλαξης για τη διασφάλιση της στεριότητας των ενέσιμων παρασκευασμάτων, είναι απαραίτητο να:

- Φοράτε μακρυμάνικα ρούχα με σφιχτές μανσέτες για την πρόληψη εκτίναξης του διαλύματος στο δέρμα
- Φοράτε χειρουργική μάσκα και προστατευτικά γυαλιά ασφαλείας μίας χρήσης
- Φοράτε γάντια μίας χρήσης μετά το άσηπτο πλύσιμο των χεριών
- Προετοιμάζετε το διάλυμα σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο
- Διακόπτετε την έγχυση σε περίπτωση εξαγγείωσης
- Απορρίπτετε τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία του διαλύματος (σύριγγες, κομπρέσες, πεδία, φιαλίδια) σε δοχεία ειδικά διαμορφωμένα για τον σκοπό αυτό
- Καταστρέφετε τα μολυσμένα απόβλητα
- Χειρίζεστε τις εκκρίσεις και τον έμετο με ιδιαίτερη προσοχή.

Εάν το PHELINUN έρθει τυχαία σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως το δέρμα σχολαστικά με σαπούνι και νερό.

Σε περίπτωση τυχαίας επαφής με τα μάτια ή τους βλεννογόνους, ξεπλύνετε με άφθονο νερό.

Η εισπνοή του προϊόντος πρέπει να αποφεύγεται.

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν τον χειρισμό κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Ενήλικες

Πολλαπλό μνέλωμα, κακήθης λέμφωμα (Hodgkin, μη-Hodgkin λέμφωμα), οξεία λεμφοβλαστική και μυελοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ και ΟΜΛ), καρκίνος των ωοθηκών και αδеноκαρκίνωμα του μαστού σε υψηλές δόσεις

Το δοσολογικό σχήμα είναι το ακόλουθο: μία δόση από 100 έως 200 mg/m² επιφάνειας του σώματος (περίπου 2,5 έως 5,0 mg/kg σωματικού βάρους). Η δόση μπορεί να διαιρείται ισόποσα σε 2 ή 3 διαδοχικές ημέρες. Μετά από δόσεις άνω των 140 mg/m² επιφάνειας του σώματος απαιτείται αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων.

Κακοήθεις αιματολογικές νόσοι πριν από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι 140 mg/m² χορηγούμενη με μία ημερήσια έγχυση, ή 70 mg/m² άπαξ ημερησίως επί δύο διαδοχικές ημέρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οξεία λεμφοβλαστική και μυελοβλαστική λευχαιμία σε υψηλές δόσεις

Το δοσολογικό σχήμα είναι το ακόλουθο: μία δόση από 100 έως 200 mg/m² επιφάνειας του σώματος (περίπου 2,5 έως 5,0 mg/kg σωματικού βάρους). Η δόση μπορεί να διαιρείται ισόποσα σε 2 ή 3 διαδοχικές ημέρες. Μετά από δόσεις άνω των 140 mg/m² επιφάνειας του σώματος απαιτείται αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων.

Παιδικό νευροβλάστωμα

Η συνιστώμενη δόση για την επίτευξη ανταπόκρισης με τη χορήγηση συμβατικής θεραπείας είναι μία εφάπαξ δόση των 100 mg/m² έως 240 mg/m² επιφάνειας του σώματος (ορισμένες φορές διαιρούμενη

ισόποσα σε 3 διαδοχικές ημέρες), σε συνδυασμό με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η έγχυση πραγματοποιείται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή/και άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Αιματολογικές νόσοι πριν από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι η εξής:

- κακοήθεις αιματολογικές νόσοι: 140 mg/ m² με μία εφάπαξ ημερήσια έγχυση
- μη κακοήθεις αιματολογικές νόσοι: 140 mg/m² χορηγούμενη με μία ημερήσια έγχυση, ή 70 mg/m² άπαξ ημερησίως επί δύο διαδοχικές ημέρες.

Θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Προληπτική αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον κατά τους 5 πρώτους μήνες της θεραπείας, ειδικότερα σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης. Η απόφαση για τη λήψη προληπτικών αντιθρομβωτικών μέτρων πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση των υποκείμενων κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Συνιστάται να διασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση των ασθενών και η προκλητή διούρηση, καθώς και η προληπτική χορήγηση παραγόντων κατά των λοιμώξεων (βακτηριακών, μυκητιασικών, ιογενών) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης πριν από τη θεραπεία φαίνεται να μειώνει τη σοβαρότητα της γαστρεντερικής βλάβης που προκαλείται από τις υψηλές δόσεις PHELINUN. Για περισσότερες λεπτομέρειες ανατρέξτε στη βιβλιογραφία (βλ. παράγραφο 4.8).

Η εφαρμογή προληπτικών μέτρων, όπως η χορήγηση αντιμολυσματικών παραγόντων μπορεί να είναι χρήσιμη. (βλ. παράγραφο 4.8).

Η εμφάνιση της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή (GvHD) μπορεί να προληφθεί με τη χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στο πλαίσιο προφύλαξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχει συνιστώμενη δοσολογία για χορήγηση του PHELINUN σε ηλικιωμένους.

Ωστόσο, συχνά οι συμβατικές δόσεις της μελφαλάνης ισχύουν και για τους ηλικιωμένους.

Η εμπειρία από τη χρήση υψηλών δόσεων μελφαλάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένη. Για τον λόγο αυτό, πριν από τη χρήση υψηλών δόσεων μελφαλάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη διασφάλιση της γενικής κατάστασης της υγείας του ασθενούς και της λειτουργίας των οργάνων του.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Η κάθαρση της μελφαλάνης, παρότι παρουσιάζει διακυμάνσεις, ενδέχεται να μειωθεί λόγω της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Υψηλές δόσεις μελφαλάνης με θεραπεία διάσωσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων χρησιμοποιούνται επιτυχώς ακόμα και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Κατά κανόνα, για τη θεραπεία με υψηλή δόση μελφαλάνης χωρίς θεραπεία διάσωσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min) είναι συνήθης η μείωση της δόσης κατά 50%. Η υψηλή δόση μελφαλάνης (άνω των 140 mg/m²) χωρίς θεραπεία διάσωσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με πιο σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Στις υψηλές δόσεις μελφαλάνης (100 έως 240 mg/m² επιφάνειας του σώματος), η ανάγκη μείωσης της δόσης εξαρτάται από τον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας, την εκ νέου έγχυση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και τη θεραπευτική ανάγκη. Η ένεση μελφαλάνης πρέπει να χορηγείται σε δόσεις άνω των 140 mg/m² με θεραπεία διάσωσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Παρασκευή διαλύματος PHELINUN

Να μην χρησιμοποιείται αυτό το προϊόν εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία αλλοίωσης.

Το PHELINUN πρέπει να προετοιμάζεται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C, με ανασύσταση της λυοφιλιωμένης κόνεως με 40 ml διαλύτη και άμεση έντονη ανακίνηση έως ότου προκύψει ένα διαυγές διάλυμα, χωρίς ορατά σωματίδια. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια.

Εκτός εάν το συμπυκνωμένο διάλυμα χορηγείται σε διάλυμα ταχείας έγχυσης μέσω ειδικής θύρας, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει, πριν από τη χορήγηση, να αραιώνεται περαιτέρω με τον κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προκειμένου να αποκτήσει την τελική συγκέντρωση μεταξύ 0,45 και 4,0 mg/ml.

Το πυκνό σκεύασμα και το διάλυμα PHELINUN έχουν περιορισμένη σταθερότητα και πρέπει να ετοιμάζονται αμέσως πριν από τη χρήση. Ο μέγιστος χρόνος μεταξύ ανασύστασης και αραιώσης σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και την ολοκλήρωση της έγχυσης είναι 1 ώρα και 30 λεπτά.

Το PHELINUN δεν είναι συμβατό με διαλύματα έγχυσης που περιέχουν γλυκόζη.

Συνιστάται η χρήση αποκλειστικά ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Σε περίπτωση που παρατηρήσετε θολότητα ή κρυσταλλοποίηση στο ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα, πρέπει να απορρίψετε το παρασκεύασμα.

Τρόπος χορήγησης

Το PHELINUN προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χρήση.

Όταν το PHELINUN χορηγείται μέσω περιφερικής ενδοφλέβιας οδού ενδέχεται να παρατηρηθεί εξαγγείωση. Σε περίπτωση εξαγγείωσης, η χορήγηση πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να χρησιμοποιείται η κεντρική φλεβική γραμμή.

Το PHELINUN υπό μορφή πυκνού διαλύματος (5 mg/ml) συνιστάται να ενίεται με αργό ρυθμό στη θύρα έγχυσης ταχείας ροής του διαλύματος.

Σε περίπτωση χορήγησης υψηλών δόσεων PHELINUN με ή χωρίς μεταμόσχευση, συνιστάται η χορήγηση ως διάλυμα μέσω της κεντρικής φλεβικής γραμμής για την αποφυγή εξαγγείωσης. Εάν η ένεση του πυκνού σκευάσματος (5 mg/ml) με αργό ρυθμό σε διάλυμα έγχυσης ταχείας ροής δεν είναι κατάλληλη, το PHELINUN μπορεί να χορηγηθεί κατόπιν περαιτέρω αραιώσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε ασκό διαλύματος «αργής έγχυσης».

Όταν αραιώνεται περαιτέρω σε διάλυμα έγχυσης, το PHELINUN έχει μειωμένη σταθερότητα και ο ρυθμός αποδόμησής του αυξάνεται ταχέως με την αύξηση της θερμοκρασίας.

Συνιστάται η έγχυση να πραγματοποιείται σε θερμοκρασία χαμηλότερη των 25°C.

Απόρριψη

Οποιαδήποτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα διαλύματος μετά από 1,5 ώρα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό και την απόρριψη κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά φάρμακα.