

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PHELINUN 50 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok  
PHELINUN 200 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PHELINUN 50 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje melphalanum 50 mg (jako melphalanum hydrochloridum).

Po rekonstituci pomocí 10 ml rozpouštědla je výsledná koncentrace roztoku 5 mg/ml.

Pomocné látky se známým účinkem

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 0,68 mmol (15,63 mg) sodíku, 400 mg ethanolu a 6,2 g propylenglykolu.

PHELINUN 200 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje melphalanum 200 mg (jako melphalanum hydrochloridum).

Po rekonstituci pomocí 40 ml rozpouštědla je výsledná koncentrace roztoku 5 mg/ml.

Pomocné látky se známým účinkem

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 2,72 mmol (62,52 mg) sodíku, 1,6 g ethanolu a 24,9 g propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Prášek: bílý až světle žlutý lyofilizovaný prášek nebo koláč.  
Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý tekutý roztok.

pH rekonstituovaného roztoku je mezi 6,0 a 7,0 a osmolalita je 75 mosmol/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Vysoká dávka přípravku PHELINUN používaná samostatně, nebo v kombinaci s jinými cytostatiky a/nebo celotělovým ozářením je indikovaná v léčbě:

- mnohočetného myelomu,
- maligního lymfomu (Hodgkinova, nehodgkinského lymfomu),
- akutní lymfoblastické a myeloblastické leukemie,
- neuroblastomu dětského věku,
- karcinomu ovaria,
- adenokarcinomu prsu.

Přípravek PHELINUN v kombinaci s jinými cytostatiky je indikován v rámci přípravy s redukovanou intenzitou (reduced intensity conditioning, RIC) před alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk (allo-HSCT) při maligních hematologických onemocněních u dospělých.

Přípravek PHELINUN v kombinaci s jinými cytostatiky je indikován v rámci přípravy před alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk při hematologických onemocněních v pediatrické populaci jako:

- myeloablativní příprava (myeloablative conditioning, MAC) v případě maligních hematologických onemocnění,
- RIC léčba v případě nemaligních hematologických onemocnění.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Podání přípravku PHELINUN musí proběhnout pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním cytostatik a s přípravnou léčbou před transplantací hematopoetických kmenových buněk.

### Tromboembolické komplikace

Tromboprophylaxe má být podávána v alespoň v průběhu prvních pěti měsíců léčby, zejména u pacientů, u nichž je zvýšené riziko trombózy. Rozhodnutí o přijetí antitrombotických profylaktických opatření má být učiněno po pečlivém zhodnocení základních rizikových faktorů u daného pacienta (viz body 4.4 a 4.8).

Pokud se u pacienta vyskytnou tromboembolické komplikace, musí se léčba přerušit a zahájit standardní antikoagulační léčba. Po stabilizaci pacienta na antikoagulační léčbě a zvládnutí komplikací tromboembolické příhody může být v závislosti na zhodnocení přínosů a rizik podávání melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem znovu zahájeno v původní dávce. V průběhu léčby melfalanem má pacient pokračovat v antikoagulační léčbě.

### Dávkování

#### Dospělí

*Mnohočetný myelom, maligní lymfom (Hodgkinův, nehodgkinský lymfom), akutní lymfoblastická a myeloblastická leukemie (ALL a AML), karcinom ovaria a adenokarcinomu prsu při vysoké dávce*

Režim dávkování je následující: jedná dávka v rozmezí od 100 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (přibližně 2,5 až 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti). Dávku je možné rovnoměrně rozdělit do dvou nebo tří po sobě jdoucích dní. Po dávkách převyšujících 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla je nezbytná autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk.

*Maligní hematologická onemocnění před alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk*

Doporučená dávka je 140 mg/m<sup>2</sup> v jedné denní infuzi nebo 70 mg/m<sup>2</sup> jednou denně dva po sobě jdoucí dny.

#### Pediatrická populace

*Akutní lymfoblastická a myeloblastická leukemie při vysoké dávce*

Režim dávkování je následující: jedná dávka v rozmezí od 100 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (přibližně 2,5 až 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti). Dávku je možné rovnoměrně rozdělit do dvou nebo tří po sobě jdoucích dní. Po dávkách převyšujících 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla je nezbytná autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk.

*Neuroblastom dětského věku*

Doporučená dávka pro konsolidaci odpovědi dosažené při konvenční léčbě je jedna jednorázová dávka v rozmezí od 100 mg/m<sup>2</sup> do 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (někdy rovnoměrně rozděleno do tří po sobě jdoucích dní) společně s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk. Infuze se používá buď samostatně, nebo v kombinaci s radioterapií nebo jinými cytostatiky.

## *Hematologická onemocnění před alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk*

Doporučená dávka je následující:

- maligní hematologická onemocnění: 140 mg/m<sup>2</sup> v jednorázové denní infuzi,
- nemaligní hematologická onemocnění: 140 mg/m<sup>2</sup> v jedné denní infuzi nebo 70 mg/m<sup>2</sup> jednou denně ve dva po sobě jdoucí dny.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Pro podávání přípravku PHELINUN starším pacientům nejsou žádná doporučení týkající se dávky.

Melfalan se však starším pacientům často podává v konvenčních dávkách.

Zkušenosti s použitím vysokých dávek melfalanu jsou u starších pacientů omezené. Před použitím vysokých dávek melfalanu u starších pacientů je proto nutné věnovat pozornost zajištění dostatečného výkonnostního stavu a orgánových funkcí.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba upravit dávkování (viz bod 4.4).

Při poruše funkce ledvin může být clearance melfalanu, ačkoli je variabilní, snížena.

Melfalan ve vysokých dávkách se záchrannou transplantací hematopoetických kmenových buněk byl úspěšně použit dokonce u dialyzovaných pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin.

U vysokých intravenózních dávek melfalanu (100 až 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla) závisí potřeba snížení dávky na stupni poruchy funkce ledvin, na tom, zda bude prováděna reinfuze hematopoetických kmenových buněk, a na terapeutické potřebě. V dávkách převyšujících 140 mg/m<sup>2</sup> nesmí být injekce melfalanu podávány bez záchranné transplantace hematopoetických kmenových buněk.

### Způsob podání

Přípravek PHELINUN je určen pouze k intravenóznímu podání.

Při podávání přípravku PHELINUN do periferního žilního systému existuje riziko extravazace. V případě extravazace je třeba podávání neprodleně přerušit a pro podání musí být použit centrální žilní katétr.

Při podávání přípravku PHELINUN ve vysokých dávkách společně s transplantací nebo bez transplantace se doporučuje přípravek podávat naředěný přes centrální žilní katétr, aby se předešlo extravazaci.

Doporučuje se přípravek PHELINUN ve formě koncentráту (5 mg/ml) pomalu injekčně vstříkovat do rychle proudícího infuzního roztoku přes port.

Pokud není pomalé vstříkování koncentráту (5 mg/ml) do rychle proudícího infuzního roztoku vhodné, přípravek PHELINUN je možné podávat dále naředěný v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) pomocí „pomalu proudícího“ roztoku v infuzním vaku. Celkový čas od přípravy roztoku do dokončení infuze nesmí přesáhnout 1 hodinu a 30 minut. Při dalším ředění v infuzním roztoku je stabilita přípravku PHELINUN snížena a rychlost jeho degradace rychle stoupá se stoupající teplotou.

Doporučuje se infuzi podávat při teplotě do 25 °C.

#### *Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Přípravu injekčních cytotoxických roztoků musí provádět kvalifikovaní zdravotničtí pracovníci se znalostmi o zacházení s alkylačními látkami, a to za podmínek, které zajišťují ochranu prostředí a bezpečnost zdravotnických pracovníků.

Přípravek PHELINUM je třeba připravit k použití na místě, které je určené k přípravě. Zdravotničtí pracovníci musí mít vhodné vybavení, mezi něž patří oděv s dlouhými rukávy, ochrana obličeje, ochranné čepice, ochranné brýle, sterilní jednorázové rukavice, štítová ochrana pracovní plochy, nádoby a vaky na sběr odpadu. Se všemi rozbitými nádobami je třeba nakládat se stejnými opatřeními a je třeba je považovat za kontaminovaný odpad. S exkrety a zvrátky je nutné zacházet s opatrností. Těhotné zdravotnické pracovnice musí být upozorněny a nesmí s přípravkem PHELINUM zacházet.

Dostane-li se přípravek PHELINUN neúmyslně do styku s kůží, je nutné kůži okamžitě důkladně omýt mýdlem a vodou.

V případě neúmyslného styku s očima nebo sliznicemi místa opláchněte velkým množstvím vody. Je nutné zabránit inhalaci přípravku.

Zbytky léčivého přípravku a všechny materiály, které byly použity při jeho rekonstituci a podání, musí být zlikvidovány v souladu se standardními postupy pro zacházení s cytostatiky s ohledem na místní požadavky týkající se likvidace nebezpečného odpadu.

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (pouze s ohledem na léčbu před HSCT) a kojení (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Melfalan může způsobit lokální poškození tkáně. V případě výskytu extravazace nesmí být podáván injekčně přímo do periferní žíly (viz bod 4.2).

Přípravek PHELINUM je s ohledem na zvýšenou toxicitu pro kostní dřeň třeba používat s opatrností u pacientů, kteří podstoupili nedávnou radioterapii nebo chemoterapii.

Venookluzivní onemocnění jater je vážnou komplikací, která se v průběhu léčby melfalanem může objevit.

U pacientů, kteří podstoupili předchozí radiační léčbu vyšší nebo rovnou třem cyklům chemoterapie nebo předchozí transplantaci progenitorových buněk, může být riziko zvýšené (viz bod 4.8).

#### Monitorování

Vzhledem k tomu, že melfalan je účinná myelosupresivní látka, je nezbytné věnovat pečlivou pozornost sledování krevního obrazu, aby se zabránilo možnosti nadměrné myelosuprese a riziku ireverzibilní aplazie kostní dřeně nebo ireverzibilního selhání kostní dřeně.

Cytopenie může i po zastavení léčby dále pokračovat. Proto je třeba při první známce abnormálně velkého poklesu počtu leukocytů nebo těžké trombocytopenii léčbu dočasně přerušit.

Doporučuje se zajistit odpovídající hydrataci pacientů a forsírovanou diurézu a profylaktické podání antiinfektivních látek (bakteriálních, mykotických, virových). V případě potřeby je třeba zvážit podávání přípravků z krve.

U pacientů užívajících vysoké dávky přípravku PHELINUN se doporučuje sledovat celkový zdravotní stav a stav funkce ledvin.

Incidence průjmu, zvracení a stomatitidy představuje toxicitu limitující dávku u pacientů, jimž jsou podávány vysoké intravenózní dávky přípravku PHELINUN ve spojení s autologní transplantací kostní dřeně. Zdá se, že závažnost gastrointestinálního poškození vyvolaného vysokými dávkami přípravku PHELINUN snižuje předléčení cyklofosfamidem; podrobné informace je nutno vyhledat v literatuře.

#### Mutagenita

Melfalan je u zvířat mutagenní a u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem byly pozorovány chromozomové aberace.

#### Kancerogenita

*Akutní myeloidní leukemie (AML) a myelodysplastické syndromy*

Melfalan je uváděn jako leukemogenní (způsobující akutní leukemii a myelodysplastický syndrom). Byly hlášeny případy akutní leukemie vyskytující se po léčbě melfalanem při onemocněních, jako je amyloid, maligní melanom, mnohočetný myelom, makroglobulinemie, syndrom chladových aglutininů a karcinom ovaria.

Při zvažování použití melfalanu musí být leukemogenní riziko vyváženo potenciálním léčebným přínosem, a to zejména je-li používán v kombinaci s thalidomidem nebo lenalidomidem a prednisonem, neboť bylo zjištěno, že tyto kombinace leukemogenní riziko zvyšují. Před léčbou, v jejím průběhu a po ní musí lékař pacienta obvyklými způsoby vyšetřit, aby bylo možné nádorové onemocnění detekovat včas a v případě potřeby zahájit léčbu.

#### Solidní nádory

Použití alkylačních látek bylo spojeno s rozvojem druhé primární malignity (second primary malignancy, SPM). Používání melfalanu bylo spojeno se zvýšenou pravděpodobností rozvoje solidní SPM zejména u starších pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří byli léčeni kombinací melfalanu s lenalidomidem a prednisonem a v menší míře kombinací s thalidomidem a prednisonem.

#### Tromboembolické komplikace

Použití melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo thalidomidem nebo dexamethasonem bylo spojeno se zvýšeným rizikem tromboembolických komplikací.

Přijetí antitrombotických profylaktických opatření je třeba zvážit zejména u pacientů se zvýšenými rizikovými faktory trombózy (viz bod 4.2 a 4.8).

#### Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce ledvin se může vyskytnout suprese kostní dřeně, mají být tito pacienti pečlivě monitorováni.

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří mohou také mít uremickou supresi dřeně, může být clearance melfalanu snižena. Může být tedy třeba snížit dávku a tyto pacienty pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 4.8).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost melfalanu po provedení allo-HSCT u dětí s AML mladších dvou let nebyla stanovena, protože údaje týkající se bezpečnosti a celkového přežití (OS) nejsou pro tuto věkovou kategorii hlášeny samostatně (viz body 4.8 a 5.1).

Bezpečnost a účinnost melfalanu jako součásti přípravného režimu před allo-HSCT u dětí s ALL mladších dvou let nebyla stanovena.

Melfalan nemá být používán u dospívajících s AML od 12 let jako přípravný režim následovaný allo-HSCT z důvodu zvýšeného výskytu mortality související s transplantací (viz bod 5.1).

#### Ethanol

##### PHELINUN 50 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,4 g alkoholu (ethanolu) v jedné injekční lahvičce rozpouštědla, což odpovídá koncentraci 42 mg/ml (0,42 % w/v). Množství obsažené v 10 ml tohoto léčivého přípravku je stejné jako množství v 10 ml piva nebo 4 ml vína.

##### PHELINUN 200 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,6 g alkoholu (ethanolu) v jedné injekční lahvičce rozpouštědla, což odpovídá koncentraci 42 mg/ml (0,42 % w/v). Množství obsažené ve 40 ml tohoto léčivého přípravku je stejné jako množství ve 40 ml piva nebo 17 ml vína.

Pro srovnání lze uvést, že u dospělého, který vypije sklenici vína nebo 500 ml piva, bude hladina alkoholu v krvi pravděpodobně přibližně 50 mg/100 ml.

Podávání společně s léčivými přípravky obsahujícími propylenglykol nebo ethanol může vést k hromadění ethanolu a způsobovat nežádoucí účinky, zejména u malých dětí s nízkou či nezralou metabolickou kapacitou.

#### *Dospělí*

Dávka 200 mg/m<sup>2</sup> tohoto léčivého přípravku podaná dospělému vážícímu 70 kg by vedla k expozici 40 mg/kg ethanolu, což může způsobit vzestup hladiny alkoholu v krvi o přibližně 6,67 mg/100 ml. Množství alkoholu obsažené v tomto léčivém přípravku nebude pravděpodobně mít u dospělých žádné účinky.

#### *Děti a dospívající*

Dávka 240 mg/m<sup>2</sup> tohoto léčivého přípravku podaná dítěti ve věku 8 let a s tělesnou hmotností 30 kg by vedla k expozici 76,8 mg/kg ethanolu, což může způsobit vzestup hladiny alkoholu v krvi o přibližně 12,8 mg/100 ml.

Dávka 240 mg/m<sup>2</sup> tohoto léčivého přípravku podaná dospívajícímu ve věku 12 let a s tělesnou hmotností 40 kg by vedla k expozici 110 mg/kg ethanolu, což může způsobit vzestup hladiny alkoholu v krvi o přibližně 18,3 mg/100 ml.

Alkohol obsažený v tomto přípravku bude pravděpodobně mít účinky na děti a dospívající. Mezi tyto účinky může patřit pocit ospalosti a změny chování. Může také ovlivnit schopnost se soustředit a účastnit se pohybových aktivit.

Je nutné to vzít v úvahu u dětí a dospívajících a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

#### Propylenglykol

##### PHELINUN 50 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 6,2 g propylenglykolu v každých 10 ml rozpouštědla, což odpovídá koncentraci 0,62 g/ml.

##### PHELINUN 200 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 24,9 g propylenglykolu v každých 40 ml rozpouštědla, což odpovídá koncentraci 0,62 g/ml.

U dětí do pěti let může současné podání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je např. alkohol, vyvolat závažné nežádoucí účinky.

Ačkoli nebylo prokázáno, že propylenglykol způsobuje reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo u člověka, může proniknout do plodu a byl nalezen v mateřském mléce. V důsledku toho má být podávání propylenglykolu těhotným nebo kojícím pacientkám posuzováno individuálně.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater se vyžaduje sledování zdravotního stavu, protože byly hlášeny různé nežádoucí účinky připisované propylenglykolu, jako jsou např. renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin nebo jaterní dysfunkce.

Při vysokých dávkách nebo dlouhodobém používání propylenglykolu byly hlášeny různé nežádoucí účinky, jako jsou např. hyperosmolalita, laktátová acidóza, renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin, kardiotoxicita (arytmie, hypotenze), poruchy centrálního nervového systému (deprese, kóma, epileptické záchvaty), respirační deprese, dyspnoe, hemolytická reakce (intravaskulární hemolýza) a hemoglobinurie nebo multisystémová orgánová dysfunkce.

Nežádoucí účinky obvykle odezní po vysazení propylenglykolu a v závažnějších případech po hemodialýze.

Je zapotřebí sledování zdravotního stavu.

#### Sodík

##### PHELINUN 50 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### PHELINUN 200 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 62,52 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Kyselina nalidixová

Intravenózní podání přípravku PHELINUN ve vysoké dávce společně s kyselinou nalidixovou způsobilo úmrtí dětí v důsledku hemoragické enterokolitidy.

#### Busulfan

U pediatrické populace bylo u režimu busulfan-melfalan hlášeno, že podání melfalanu dříve než 24 hodin po posledním perorálním podání busulfanu může ovlivnit rozvoj toxicit.

#### Cyklosporin

Byla popsána porucha funkce ledvin u pacientů po transplantaci kostní dřeně, jimž byl v přípravné fázi intravenózně podán melfalan ve vysoké dávce a následně obdrželi cyklosporin k prevenci reakce štetu proti hostiteli.

#### Živé oslabené (atenuované) vakcíny

Bylo popsáno riziko celkového onemocnění, které může vést k úmrtí. Toto riziko stoupá u pacientů imunosuprimovaných v důsledku základního onemocnění. Je třeba použít inaktivovanou vakcínu, pokud taková vakcína existuje (poliomyelitida).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Stejně jako u každé cytotoxické léčby mají pacienti i pacientky užívající melfalan používat účinné a spolehlivé antikoncepční metody, a to až do uplynutí šesti měsíců po ukončení léčby.

#### Těhotenství

Údaje o podávání melfalanu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Riziko pro člověka není známo, ale vzhledem k mutagenním vlastnostem a strukturální podobnosti mezi melfalanem a známými teratogenními látkami je možné, že melfalan může u potomků léčených pacientek způsobovat vrozené malformace.

Během těhotenství, zejména v průběhu prvního trimestru, se melfalan v protinádorové léčbě nemá používat, je-li to možné. V každém jednotlivém případě musí být přínosy léčby vyhodnoceny a musí převážet nad potenciálním rizikem pro plod.

U těhotných žen je HSCT kontraindikována. Podávání melfalanu v průběhu těhotenství je tedy pro tuto indikaci kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Kojení

Není známo, zda se melfalan nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem ke svým mutagenním vlastnostem je melfalan při kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

#### Fertilita

Melfalan u premenopauzálních žen způsobuje supresi funkce ovarií, což má u značného počtu pacientek za následek amenoreu.



Studie na zvířatech ukazují, že melfalan může mít nežádoucí účinky na spermatogenezi (viz bod 5.3). Je tedy možné, že melfalan může u pacientů (mužů) způsobit dočasnou nebo trvalou sterilitu. Před léčbou se doporučuje kryokonzervace spermatu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Melfalan má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je pravděpodobné, že některé nežádoucí účinky melfalanu, např. pocit na zvracení nebo zvracení, by tuto schopnost mohly ovlivnit. Tento léčivý přípravek také obsahuje alkohol, který může mít účinky na děti a dospívající (viz bod 4.4).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly hematologické a gastrointestinální toxicity a poruchy imunitního systému, které byly považované za očekávaný následek myelosuprese. Jako hlavní příčiny nemoci a úmrtnosti při allo-HSCT byly hlášeny infekce a akutní a chronická reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease, GvHD). Často byly také hlášeny selhání kostní dřeně, stomatitida, zánět sliznic, gastrointestinální hemoragie, průjem, nauzea, zvracení, amenorea, onemocnění ovarii a předčasná menopauza.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodu byly popsány na základě informací o dalších přípravcích obsahujících melfalan, přehledu publikované literatury a evropské databáze systému EudraVigilance, které se týkaly použití melfalanu jako součásti kombinovaných režimů pro allo-HSCT. V níže uvedené tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u alespoň dvou pacientů s výjimkou Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy, které byly hlášeny pouze u jednoho pacienta. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třídy orgánových systémů dle MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Časté	Infekce
	Méně časté	Septický šok
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	Méně časté	Sekundární primární malignity, sekundární akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Velmi časté	Myelosuprese vedoucí k neutropenii, trombocytopenii a anémii
	Méně časté	Trombotická mikroangiopatie
	Vzácné	Hemolytická anémie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Velmi časté	Akutní reakce štěpu proti hostiteli, chronická reakce štěpu proti hostiteli
	Vzácné	Hypersenzitivita (urtika, edém, kožní vyrážky a anafylaktický šok)
	Není známo	Hemofagocytující lymfohistiocytóza
<b>Poruchy nervového systému</b>	Méně časté	Intrakraniální hemoragie
<b>Srdeční poruchy</b>	Vzácné	Srdeční zástava

<b>Třídy orgánových systémů dle MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
	Není známo	Srdeční selhání, kardiomyopatie, perikardiální výpotek
<b>Cévní poruchy</b>	Není známo	Hemoragie, hluboká žilní trombóza a plicní embolie
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Méně časté	Intersticiální plicní onemocnění, plicní fibróza, syndrom idiopatické pneumonie, plicní hemoragie, respirační selhání, syndrom akutní dechové tísně, pneumonitida
	Není známo	Plicní hypertenze
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Časté	Průjem, nauzea, zvracení, stomatitida, gastrointestinální hemoragie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Méně časté	Hepatotoxicita, venookluzivní onemocnění jater
	Vzácné	Abnormální jaterní testy, žloutenka
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Velmi časté	Alopecie po vysoké dávce
	Časté	Alopecie po konvenční dávce
	Méně časté	Makulopapulózní vyrážka, alopecie
	Vzácné	Pruritus
	Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Méně časté	Akutní poškození ledvin, selhání ledvin
	Není známo	Hemoragická cystitida, nefrotický syndrom
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Časté	Amenorea, selhání ovarií, onemocnění ovarií, předčasná menopauza, azoospermie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Časté	Záněť sliznice, syndrom multisystémové orgánové dysfunkce, pyrexie
	Méně časté	Pocit horka, parestezie
<b>Vyšetření</b>	Není známo	Zvýšená hladina kreatininu v krvi

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Hlavními příčinami morbidit a mortality, zejména v prostředí alogenní transplantace, byly infekce a GvHD, ačkoli nebyly přímo spojeny s melfalanem.

#### Infekce a infestace

Všichni pacienti v cílové populaci jsou vzhledem ke svému imunodeficitnímu stavu ohroženi infekcemi. Myelosuprese a imunosupresivní účinky, které indukuje melfalan, mohou usnadnit rozvoj infekcí, které mohou v nejtěžších případech vést k úmrtí. Užitečné může být přijetí profylaktických opatření, mezi něž patří např. podání antiinfektiv.

#### Reakce štěpu proti hostiteli

Reakce štěpu proti hostiteli je velmi častou komplikací při alogenní HSCT. U až 60 % pacientů se objeví akutní nebo chronická GvHD. Závažnost GvHD se může lišit od mírné až po fatální v případech s nejzávažnějšími projevy onemocnění.

Výskytu GvHD je možné zabránit používáním imunosupresivní léčby v rámci profylaxe po transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Na základě zpráv o bezpečnosti v literatuře se zdá, že pediatrická populace je k rozvoji respiračních komplikací vnímavější než dospělí. Zejména bylo hlášeno více fatálních respiračních komplikací u dětí do dvou let než u dětí a dospívajících.

#### Gastrointestinální poruchy

Na základě zpráv o bezpečnosti v literatuře se zdá, že pediatrická populace je k rozvoji gastrointestinálních komplikací vnímavější než dospělí.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

#### Známky a příznaky

Nejpravděpodobnějšími známkami akutního intravenózního předávkování jsou gastrointestinální účinky, mezi něž patří nauzea a zvracení. Může také dojít k poškození gastrointestinální sliznice. Po intravenózním předávkování byl také hlášen průjem, někdy hemoragický. Hlavním toxickým účinkem je suprese kostní dřeně vedoucí k anémii, neutropenii a trombocytopenii.

#### Léčba

Neexistuje žádné specifické antidotum. Po předávkování je třeba nejméně čtyři týdny pečlivě sledovat krevní obraz, dokud nedojde k jeho normalizaci.

Léčba musí být symptomatická: transfuze krve, antibiotická léčba, v případě potřeby podání hematopoetických růstových faktorů.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, cytostatika, alkylační látky, analoga dusíkatého yperitu, ATC kód: L01AA03.

#### Mechanismus účinku

Melfalan je bifunkční alkylační látka bránící oddělení a replikaci DNA. Tvorba meziproductů typu karboniových iontů z každé ze dvou bis-2-chlorethylových skupin umožňuje alkylaci prostřednictvím kovalentní vazby s dusíkem v poloze 7 guaninu v DNA, čímž dojde k vytvoření příčné vazby mezi oběma řetězci DNA, a tím k zabránění replikaci buňky.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Dokumentace bezpečnosti a účinnosti přípravku PHELINUN v kombinaci s jinými cytotoxickými léčivými přípravky je založena na přehledu literatury. Celkem byly ve studiích hlášeny výsledky týkající se účinnosti pro 3 096 pacientů, z nichž 607 bylo ze studií, které udávaly výsledky pouze

v pediatrické populaci (ve věku do 18 let). Cílové parametry v těchto studiích byly celkové přežití (OS), přežití bez nemoci (DFS), přežití bez příhody (EFS) a mortalita bez souvislosti s relapsem (NRM). Výsledky publikovaných klinických studií podporující účinnost melfalanu jsou shrnuty níže rozdělené na dospělé a pediatrickou populaci.

### Dospělí

#### *Baron a kol., 2015*

Tato retrospektivní studie provedená pracovní skupinou pro akutní leukemii Evropské skupiny pro krev a transplantaci kostní dřeně (Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation) porovnávala výsledky v kohortě 394 pacientů s AML, kteří podstoupili HSCT od sourozence po užívání kombinace fludarabin-busulfan (n = 218) nebo fludarabin-melfalan (n = 176). Dávka busulfanu byla v rozmezí od 7,1 do 8,9 mg/kg [perorálně] nebo od 6,0 do 6,9 mg/kg [intravenózně]. Dávka melfalanu byla v rozmezí od 130 do 150 mg/m<sup>2</sup>. Oba jsou považovány za RIC. U pacientů s AML bylo pozorováno statisticky významné snížení rizika relapsu po dvou letech u kombinace fludarabin-melfalan (FM) v porovnání s kombinací fludarabin-busulfan (FB) (FM 20 %, FB 30 %; p = 0,007), což bylo potvrzeno multivariační analýzou (HR 0,5; 95% CI 0,3–0,8; p = 0,01).

#### *Kawamura a kol., 2017*

Tato retrospektivní studie provedená v Japonsku porovnávala výsledky transplantace u pacientů ve věku 50 let a více s AML, ALL nebo MDS po léčbě fludarabinem s melfalanem (140 mg/m<sup>2</sup> i.v.). (FM, n = 423), fludarabin se středními dávkami busulfanu (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n = 463), fludarabin s vyššími dávkami busulfanu (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n = 721). FM a FB2 jsou považovány za režimy RIC a FB4 je považován za režim MAC. U pacientů s AML/ALL/MDS bylo pozorováno statisticky významné snížení rizika relapsu po třech letech u kombinace fludarabin-melfalan v porovnání s kombinací fludarabin-busulfan ve střední dávce (FB2) (FM 27,4 %; FB2 37,2 %; p = 0,0027), což bylo potvrzeno multivariační analýzou (HR 0,56; 95% CI 0,42–0,74; p < 0,001).

#### *Eom a kol., 2013*

Tato studie případů a kontrol prováděná v Jižní Koreji u pacientů s vysoce rizikovou ALL při první nebo druhé kompletní remisi porovnávala výsledky léčby po RIC (melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> a fludarabin 150 mg/m<sup>2</sup>; n = 60) nebo MAC (celotělové ozáření (TBI) 13,2 Gy + cyklofosfamid 120 mg/kg; n = 120) allo-HSCT. Výskyt OS po pěti letech byl pro kombinaci fludarabin-melfalan 54,5 %. Ve výskytu OS po pěti letech nebyl mezi kombinacemi fludarabin-melfalan a TBI-cyklofosfamid u pacientů s vysoce rizikovou ALL statisticky významný rozdíl, ačkoli byli pacienti po RIC starší nebo měli více komorbidit, a tudíž nebyli vhodní pro myeloablativní přípravný režim.

### Pediatrická populace

#### *Maligní hematologická onemocnění*

Tři retrospektivní studie prokázaly bezpečnost a účinnost přípravku PHELINUN v kombinaci s dalšími cytotoxickými léčivými přípravky před alogenní HPCT v pediatrické populaci s maligními hematologickými onemocněními, jako je např. AML nebo MDS.

#### *Lucchini a kol. 2017*

Tato retrospektivní studie prováděná pracovní skupinou pro akutní leukemii Evropské skupiny pro krev a transplantaci kostní dřeně porovnávala výsledky léčby u dětí ve věku od > 2 do <18 let, které podstoupily první alogenní HSCT od shodného sourozence nebo nepříbuzného dárce pro AML při CR1 po kombinaci busulfan-cyklofosfamid-melfalan (140 mg/m<sup>2</sup>) (n = 133), busulfan-cyklofosfamid (n = 389) nebo TBI-cyklofosfamid (n = 109). Všechny jsou považovány za MAC.

Ve výskytu relapsu po pěti letech bylo statisticky významné snížení pro kombinaci busulfan-cyklofosfamid-melfalan (BuCyMel) v porovnání s kombinacemi TBI-cyklofosfamid (TBICy) a busulfan-cyklofosfamid (BuCy): (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %; p < 0,01) potvrzené multivariační analýzou (OR 0,44; 95% CI 0,25–0,80; p < 0,01).

Výskyt OS a NRM po pěti letech byl při režimu BuCyMel 76,6 %, respektive 10,8 %. Mezi skupinami nebyly v multivariační analýze žádné statisticky významné rozdíly pro výskyt OS a NRM po pěti letech.

### *Locatelli a kol., 2015*

Tato retrospektivní studie prováděná skupinou AIEOP analyzovala výsledky u 143 dětí včetně 39 pacientů ve věku 0–1 rok a 17 pacientů ve věku 1–2 let, jimž byla provedena allo-HSCT za účelem konsolidace remise po dosažení CR1 při AML. Přípravný režim byl busulfan, cyklofosfamid a melfalan (140 mg/m<sup>2</sup>).

V analýze podskupiny různých věkových kategorií (< 1 rok, 1–2 roky, 2–10 let, > 10 let) nebyly shledány žádné statisticky významné rozdíly v přežití bez nemoci po osmi letech. Analýza spojení věku a cílových ukazatelů OS a TRM nebyla udávána.

### *Strahm a kol., 2011*

Tato retrospektivní studie prováděná Evropskou pracovní skupinou pro MDS v dětském věku (European Working Group of MDS in Childhood) analyzovala 97 dětí s MDS, které byly léčeny allo-HSCT po indukci pomocí kombinace BuCyMel (jednorázové podání melfalanu 140 mg/m<sup>2</sup>). Po pěti letech byl výskyt OS 63 %, EFS 59 % a relapsu 21 %.

Studie provedená skupinou Lucchini a kol., 2017 nezahrnovala děti do dvou let věku a ve studii provedené skupinou Locatelli a kol., 2015 nebyly pro tuto věkovou kategorii údaje o OS, bezpečnosti a TRM hlášeny samostatně. Dále ve studii provedené skupinou Sauer a kol., 2019, která hodnotila režim BuCyMel u dětí s AML, korelovala TRM s věkem s výskytem 9 % u dětí do 12 let a 31 % u starších dětí a dospívajících. Bezpečnost a účinnost u dětí s AML ve věku < 2 let tedy nebyla stanovena a melfalan u dětí s AML > 12 let nemá být používán (viz bod 4.4).

### *Nemaligní hematologická onemocnění*

Deset studií hodnotilo bezpečnost a účinnost přípravku PHELINUN v kombinaci s dalšími cytostatiky před alogenní HSCT u celkem 504 pacientů včetně pediatrické populace (věkové rozmezí 2 měsíce až 18 let), u nichž se vyskytovala nemaligní hematologická onemocnění, jako je např. talasemie, sprkovitá anémie, hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) a X-vázané lymfoproliferativní onemocnění, kombinovaná imunodeficience a běžná variabilní imunodeficience, závažná kombinovaná imunodeficience (SCID), selhání kostní dřeni jiné než Fanconiho anémie a metabolické poruchy.

Ve většině studií byl použit RIC režim sestávající z alemtuzumabu, fludarabinu a melfalanu v dávce 140 mg/m<sup>2</sup>. Nejrozsáhlejší studie byla provedena skupinou Marsh a kol. 2015.

### *Marsh a kol. 2015*

V této retrospektivní studii hodnotící allo-HSCT při nemaligních hematologických onemocněních obdrželo 210 dětí RIC režim sestávající z alemtuzumabu, fludarabinu a melfalanu v dávce 140 mg/m<sup>2</sup>. OS hlášené po 1 roce bylo 78 % a po třech letech 69 %. Tříleté EFS bylo 84 % u pacientů, kteří podstoupili transplantaci od HLA shodného příbuzného dárce v porovnání se 64 % u pacientů, kteří podstoupili transplantaci od shodného nepříbuzného dárce, 57 % od dárce, u nějž nebyla shoda v jedné alele, nebo 14 % od dárce, u nějž nebyla shoda ve dvou alelách ( $p < 0,001$ ). Pět procent pacientů vyžadovalo opakovanou transplantaci v důsledku ztráty štěpu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Absorpce perorálně podávaného melfalanu je vysoce variabilní z hlediska času do prvního výskytu léčivého přípravku v plazmě i z hlediska vrcholové plazmatické koncentrace.

Ve studiích absolutní biologické dostupnosti melfalanu se průměrná absolutní biologická dostupnost pohybovala v rozmezí od 56 do 85 %.

Variabilitě v absorpci spojené s myeloablativní léčbou se lze vyhnout použitím intravenózního podání.

### Distribuce

Melfalan je distribuován do většiny tkání těla. Středně silně se váže na plazmatické proteiny, přičemž se hlášená procentuální vazba pohybuje od 69 % do 78 %. Je prokázáno, že v rozsahu plazmatických koncentrací obvykle dosahovaných při léčbě standardní dávkou je vazba na proteiny lineární, ale že při koncentracích pozorovaných při léčbě vysokými dávkami se tato vazba může stát závislou na dávce.

Hlavním vazebným proteínem je sérový albumin, který tvoří přibližně 55 až 60 % vazby, a 20 % se váže na  $\alpha$ 1-kyselý glykoprotein. Ve studiích vazby melfalanu byla dále objevena existence ireverzibilní komponenty připisované alkylační reakci s plazmatickými proteiny.

U 28 pacientů s různými malignitami, jimž byly podány dávky v rozmezí od 70 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla v průběhu infuze trvající 2 až 20 minut, byly průměrné distribuční objemy v ustáleném stavu 40,2 ±18,3 litrů a v centrálním kompartmentu 18,2 ±11,7 litrů.

Melfalan vykazuje omezený průnik hematoencefalickou bariérou. Několik zkoušejících odebralo vzorky mozkomíšního moku a nenašlo žádné měřitelné množství přípravku. Nízké koncentrace v mozkomíšním moku (~10 % koncentrací v plazmě) byly pozorovány ve studii s jednorázovou vysokou dávkou u dětí.

### Biotransformace

Chemická hydrolýza melfalanu na monohydroxymelfalan a dihydroxymelfalan je nejdůležitější metabolickou cestou u člověka. Tyto metabolity jsou inaktivní.

*In vivo* a *in vitro* údaje naznačují, že u člověka je zásadním určujícím faktorem poločasu léčivého přípravku spíše spontánní degradace než enzymatická přeměna.

### Eliminace

U 15 dětí a 11 dospělých, jimž byl melfalan intravenózně podáván ve vysoké dávce (140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla) s forsírovanou diurézou, byly zjištěny průměrné hodnoty iniciálního poločasu 6,5 ±3,6 minut a terminálního poločasu 41,4 ±16,5 minut. Průměrné hodnoty iniciálního poločasu 8,8 ±6,6 minut a terminálního poločasu 73,1 ±45,9 minut byly zjištěny u 28 pacientů s různými malignitami, jimž byly podávány dávky v rozmezí od 70 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla infuzí v trvání od 2 do 20 minut. Průměrná hodnota clearance byla 564,6 ±159,1 ml/min.

### Zvláštní populace

#### Porucha funkce ledvin

Clearance melfalanu může být při poruše funkce ledvin snížena (viz body 4.2 a 4.4).

#### Starší pacienti

Nebyla prokázána žádná korelace mezi věkem a clearance melfalanu ani terminálním eliminačním poločasem (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Mutagenita

Melfalan byl mutagenní u *Salmonella typhimurium*. Melfalan způsoboval chromozomální aberace *in vitro* (savčí buňky) a *in vivo* (hlodavci).

Klinické informace o potenciální toxicitě melfalanu jsou uvedeny v bodech 4.4 a 4.6.

### Kancerogenita

Melfalan je, stejně jako ostatní alkylační látky, uváděn jako leukemogenní. Byly hlášeny případy akutní leukemie vyskytující se po léčbě melfalanem při onemocněních, jako je amyloid, maligní melanom, mnohočetný myelom, makroglobulinemie, syndrom chladových aglutininů a karcinom ovaria.

Potenciální terapeutické přínosy musí při zvažování použití melfalanu převážet nad riziky, která se mohou objevit.

## Reprodukční toxicita a fertilita

Melfalan byl u potkanů při expozici po jednorázovém podání ve studiích reprodukční toxicity sledán teratogenním. Ve studiích reprodukční toxicity s opakovanou dávkou byl maternálně toxický a způsoboval kongenitální malformace.

Jednorázové podání myším samcům indukovalo cytotoxicitu a chromozomální aberace ve spermiích. U myších samic bylo pozorováno snížení počtu mláďat ve vrhu. Po zotavení dále v průběhu času docházelo ke snížení počtu mláďat ve vrhu, jež bylo spojeno se sníženým počtem folikulů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Povidon

#### Rozpouštědlo

Voda pro injekci

Propylenglykol

Ethanol 96 % (V/V)

Dihydrát natrium-citrátu

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek PHELINUN není kompatibilní s infuzními roztoky obsahujícími glukózu.

Doporučuje se používat výhradně injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### PHELINUN 50 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

*Neotevřená injekční lahvička*

3 roky.

#### PHELINUN 200 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

*Neotevřená injekční lahvička*

30 měsíců.

#### Po rekonstituci a naředění

Po rekonstituci a naředění bylo prokázáno, že chemická a fyzická stabilita je 1 hodina a 30 minut při teplotě 25 °C. Celkový čas od rekonstituce a naředění do dokončení podání infuze tedy nesmí přesáhnout 1 hodinu a 30 minut.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, zodpovídá za dobu a podmínky jeho uchování po otevření před použitím uživatel.

Rekonstituovaný roztok nemá být uchováván v chladničce, neboť může dojít k precipitaci.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Chraňte před chladem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byly chráněny před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

### Prášek

Injekční lahvička ze skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím víčkem.

### Rozpouštědlo

Injekční lahvička ze skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: jedna injekční lahvička obsahující 50 mg nebo 200 mg melfalanu a jedna injekční lahvička obsahující 10 ml nebo 40 ml rozpouštědla.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

### Příprava roztoku přípravku PHELINUN

Prášek je třeba rekonstituovat neprodleně po otevření injekční lahvičky.

Přípravek PHELINUN je třeba připravovat při teplotě do 25 °C rekonstitucí lyofilizovaného prášku pomocí 10 ml nebo 40 ml rozpouštědla a neprodleně důkladně protřepat, dokud není získán čirý roztok bez viditelných částic. Lze použít pouze čirý roztok bez částic.

Pokud není koncentrát podáván do rychle proudícího infuzního roztoku přes injekční port, rekonstituovaný roztok musí být před podáním dále naředěn vhodným objemem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby bylo dosaženo finální koncentrace mezi 0,45 a 4,0 mg/ml.

Stabilita koncentráту a roztoku přípravku PHELINUN je omezená a je třeba jej připravit těsně před podáním.

Maximální doba mezi rekonstitucí a naředěním roztoku v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a koncem infuze je 1 hodina 30 minut.

### Zacházení a likvidace

Lékaři a zdravotnický personál musí dodržovat pokyny pro bezpečné zacházení a likvidaci cytostatik a musí splňovat současná doporučení pro cytotoxické léčivé přípravky (viz bod 4.2).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Itálie

tel.: + 39 0240700445

e-mail: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/20/1487/001

EU/1/20/1487/002



## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PHELINUN 50 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok  
melphalanum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje melphalanum 50 mg (jako melphalanum hydrochloridum)  
Po rekonstituci pomocí 10 ml rozpouštědla je výsledná koncentrace roztoku 5 mg/ml.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek: kyselina chlorovodíková a povidon.

Rozpouštědlo: voda pro injekci, propylenglykol, ethanol 96 % (V/V) a dihydrát natrium-citrátu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahující 50 mg prášku  
Jedna injekční lahvička obsahující 10 ml rozpouštědla

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka

### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci/naředění: přípravek je třeba neprodleně použít.  
Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Chraňte před chladem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byly chráněny před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1487/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění podáno.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU MALÉ VELIKOSTI**

**Injekční lahvička s práškem**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

PHELINUN 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

melphalanum

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

50 mg

**6. JINÉ**

Cytotoxická látka

ADIENNE S.r.l. S.U.



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU MALÉ VELIKOSTI**

**Injekční lahvička s rozpouštědlem**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro PHELINUN 50 mg

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Pouze pro rozpouštění.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

10 ml

**6. JINÉ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PHELINUN 200 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok  
melphalanum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje melphalanum 200 mg (jako melphalanum hydrochloridum)  
Po rekonstituci pomocí 40 ml rozpouštědla je výsledná koncentrace roztoku 5 mg/ml.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek: kyselina chlorovodíková a povidon.

Rozpouštědlo: voda pro injekci, propylenglykol, ethanol 96 % (V/V) a dihydrát natrium-citrátu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna lahvička obsahující 200 mg prášku  
Jedna injekční lahvička obsahující 40 ml rozpouštědla

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka

### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci/naředění: přípravek je třeba neprodleně použít.  
Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Chraňte před chladem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byly chráněny před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1487/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění podáno.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

**Injekční lahvička s práškem**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PHELINUN 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

melphalanum

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje melphalanum 200 mg (jako melphalanum hydrochloridum)

Po rekonstituci pomocí 40 ml rozpouštědla je výsledná koncentrace roztoku 5 mg/ml.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina chlorovodíková a povidon. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna lahvička obsahující 200 mg prášku

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka

### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci/naředění: přípravek je třeba neprodleně použít.

Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byla chráněna před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1487/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU MALÉ VELIKOSTI**

**Injekční lahvička s rozpouštědlem**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro přípravek PHELINUN 200 mg

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Pouze pro rozpouštění.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

40 ml

**6. JINÉ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### PHELINUN 50 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok melphalanum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PHELINUN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek PHELINUN podán
3. Jak se přípravek PHELINUN používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PHELINUN uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek PHELINUN a k čemu se používá

PHELINUN obsahuje léčivou látku zvanou melfalan, jež patří do skupiny léčivých přípravků zvaných cytotoxické látky (jinak též chemoterapie) a účinkuje tak, že snižuje počet určitých buněk.

Přípravek PHELINUN je možné použít samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky nebo celotělovým ozářením k léčbě:

- různých typů nádorového postižení kostní dřeně: mnohočetného myelomu, akutní lymfoblastické leukemie (zvané také akutní lymfocytární leukemie ALL) a akutní myeloidní leukemie (AML),
- maligního lymfomu (Hodgkinova lymfomu a nehodgkinského lymfomu) – nádoru, který postihuje některé typy bílých krvinek zvané lymfocyty (buňky, které bojují proti infekcím),
- neuroblastomu, typu nádoru, který roste z abnormálních nervových buněk v těle,
- pokročilé rakoviny vaječníků,
- pokročilé rakoviny prsu.

Přípravek PHELINUN se také používá, v kombinaci s jinými cytotoxickými přípravky, v rámci přípravy **před transplantací krevních kmenových buněk** k léčbě nádorového onemocnění krve u dospělých a nádorových i nenádorových poruch krve u dětí.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek PHELINUN podán

Jestliže máte jakékoli pochybnosti, neváhejte požádat o radu svého lékaře.

#### Přípravek PHELINUN Vám nesmí být podán,

- jestliže jste alergický(á) na melfalan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná (jen s ohledem na léčbu před transplantací krevních kmenových buněk) nebo kojíte.

#### Upozornění a opatření



Jestliže Vám bude podáván melfalan, budou hodnoty ve Vaší krvi pečlivě sledovány, neboť tento přípravek je účinné cytostatikum, které může způsobit výrazný pokles krvinek.

Před léčbou melfalanem svému lékaři sdělte, pokud se na Vás vztahuje některé z následujících:

- v nedávné době jste podstoupil(a) ozařování (radioterapii) nebo jste užíval(a) protinádorové přípravky, protože často snižují počty krvinek,
- máte známky infekce (horečka, zimnice atd.). V případě léčby melfalanem Vám lékař za účelem zabránění rozvoje infekce může předepsat léčivé přípravky, jako jsou antibiotika či antimykotické nebo antivirové přípravky. Lékař může také zvážit podávání přípravků z krve (například červených krvinek nebo krevních destiček),
- budete očkován(a) nebo jste v nedávné době očkován byl(a). Důvodem je, že některé živé oslabené očkovací látky (např. proti dětské obrně, spalničkám, příušnicím nebo zarděnkám) u Vás mohou při léčbě melfalanem vyvolat infekci,
- máte onemocnění nebo selhání ledvin (Vaše ledviny nepracují dostatečně). V tomto případě musí být dávka přípravku PHELINUN snížena,
- měl(a) jste krevní sraženinu v žíle (trombózu). Použití melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo thalidomidem nebo dexamethasonem může zvyšovat riziko tvorby krevních sraženin. Lékař se může rozhodnout, že Vám podá přípravky, které tvorbě sraženin zabráňují.

Při podávání melfalanu se doporučuje odpovídající hydratace (dostatek tekutin) a forsírovaná diuréza (podávání velkého objemu tekutin do žíly kapačkou).

### **Děti a dospívající**

U dětí a dospívajících je vyšší pravděpodobnost rozvoje závažných dechových a gastrointestinálních (týkajících se žaludku a střev) komplikací. Pokud se u Vás objeví jakékoli poruchy dýchání nebo trávicího systému, neprodleně to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Melfalan se nemá používat v rámci přípravy před transplantací krevních kmenových buněk u dospívajících s akutní myeloidní leukémií starších 12 let.

Bezpečnost a účinnost použití melfalanu v rámci přípravy před transplantací krevních kmenových buněk u dětí do dvou let k léčbě akutní myeloidní leukémie a akutní lymfoblastické leukémie nebyla stanovena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek PHELINUN**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a), včetně léčivých přípravků bez lékařského předpisu.

Zejména informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte kterýkoli z následujících přípravků:

- jiné cytotoxické léčivé přípravky (chemoterapii),
- očkování nebo jste byl(a) v nedávné době očkován(a) (viz upozornění a opatření) z důvodu možného rozvoje celkového onemocnění, které může vést k úmrtí.
- kyselina nalidixová (antibiotikum používané k léčbě infekcí močových cest). U dětí, jimž je podávána v kombinaci s melfalanem, způsobuje krvácivý zánět tenkého a tlustého střeva, který může vést až k úmrtí,
- busulfan (používaný k léčbě určitých druhů nádorových onemocnění). U dětí bylo hlášeno, že podání melfalanu dříve než 24 hodin po posledním perorálním podání (ústy) busulfanu může ovlivnit vývoj toxicit.

Byly hlášeny případy poruchy funkce ledvin při podávání cyklosporinu v rámci prevence reakce štěpu proti hostiteli po transplantaci krevních kmenových buněk.

## **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

### Těhotenství

Transplantace krevních kmenových buněk je u těhotných kontraindikována. V ostatních indikacích se léčba melfalanem v těhotenství nedoporučuje, neboť může způsobit trvalé poškození plodu.

Pokud již jste těhotná, je důležité, abyste informovala svého lékaře dříve, než Vám bude podán melfalan. Vy a Váš lékař budete muset zvážit přínosy a rizika léčby melfalanem pro Vás a Vaše dítě.

Pokud Vy nebo Váš partner (Vaše partnerka) užíváte melfalan, musíte v průběhu léčby a šest měsíců po ní přijmout adekvátní antikoncepční opatření, aby nedošlo k otěhotnění.

### Kojení

Není známo, zda se melfalan vylučuje do mateřského mléka. V průběhu léčby přípravkem PHELINUN nekojte.

### Plodnost

Melfalan může ovlivňovat vaječníky nebo spermie, což může způsobit neplodnost (neschopnost počít dítě).

U žen se může zastavit ovulace a následně menstruace (amenorea). U mužů může dojít k vymizení nebo snížení počtu životaschopných spermií, jak ukázaly studie u zvířat. Doporučuje se tedy, aby muži před léčbou vyhledali poradenství týkající se konzervace spermatu.

### Antikoncepce u mužů a žen

Na základě doporučení musí muži a ženy, jimž je podáván melfalan, používat účinné antikoncepční metody v průběhu léčby a šest měsíců po jejím skončení.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek může vyvolat pocit na zvracení nebo zvracení, což může snížit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Tento přípravek také obsahuje alkohol, který může mít účinky na děti a dospívající (viz další informace níže).

## **Přípravek PHELINUN obsahuje ethanol (alkohol)**

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,4 g alkoholu (ethanolu) v jedné injekční lahvičce rozpouštědla, což odpovídá koncentraci 42 mg/ml (0,42 % w/v). Množství obsažené v injekční lahvičce tohoto přípravku je stejné jako množství v 10 ml piva nebo 4 ml vína.

### *Dospělí*

Množství alkoholu obsažené v tomto léčivém přípravku nebude pravděpodobně mít u dospělých žádné účinky.

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může ovlivňovat účinky jiných léčiv.

Pokud užíváte jiné léčivé přípravky, poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, před použitím tohoto léčivého přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Viz také informace v odstavci o těhotenství výše.

Pokud jste závislý(á) na alkoholu, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem, než tento léčivý přípravek začnete používat.

### *Děti a dospívající*

Alkohol obsažený v tomto přípravku bude mít pravděpodobně účinky na děti a dospívající. Mezi tyto účinky může patřit pocit ospalosti a změny chování. Může také ovlivnit schopnost se soustředit a účastnit se pohybových aktivit. Pokud máte epilepsii nebo jaterní onemocnění, před použitím tohoto léčivého přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může ovlivňovat účinky jiných léčiv.

Pokud užíváte jiné léčivé přípravky, poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, před použitím tohoto léčivého přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Viz také informace v odstavci o těhotenství výše.

Pokud jste závislý(á) na alkoholu, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem, než tento léčivý přípravek začnete používat.

#### **Přípravek PHELINUN obsahuje propylenglykol**

Tento léčivý přípravek obsahuje 6,2 g propylenglykolu v každých 10 ml rozpouštědla, což odpovídá koncentraci 0,62 g/ml.

Pokud je Vaše dítě mladší než pět let, se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, než mu podáte tento přípravek, a to zejména pokud užívá jiné léčivé přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Viz také informace v odstavci o těhotenství výše.

Pokud trpíte onemocněním jater nebo ledvin, nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Váš lékař může provést další kontroly, zatímco budete používat tento léčivý přípravek.

Propylenglykol v tomto léčivém přípravku může mít stejné účinky jako konzumace alkoholu a zvyšuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

Používejte tento léčivý přípravek pouze tehdy, pokud to doporučí lékař. Váš lékař může provést další kontroly, zatímco budete používat tento léčivý přípravek.

#### **Přípravek PHELINUN obsahuje sodík**

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **3. Jak se přípravek PHELINUN podává**

Přípravek PHELINUN Vám vždy bude podávat lékař se zkušenostmi s přípravky k léčbě nádorových onemocnění nebo s transplantací kmenových buněk.

Lékař vypočítá dávku přípravku PHELINUN na základě plochy povrchu či tělesné hmotnosti Vašeho těla, onemocnění a toho, jak dobře fungují Vaše ledviny.

Pokud se přípravek PHELINUN podává v rámci léčby před transplantací krevních kmenových buněk, vždy se podává v kombinaci s dalšími přípravky.

#### **Použití u dospělých**

Doporučené rozmezí dávky je od 100 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla. Dávku je možné rovnoměrně rozdělit do dvou nebo tří po sobě jdoucích dní.

#### **Použití u dětí**

Režim dávkování je následující: jedná dávka v rozmezí od 100 do 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla. Dávku je možné rovnoměrně rozdělit do dvou nebo tří po sobě jdoucích dní.

#### **Použití u pacientů se sníženou funkcí ledvin**

Dávka je obvykle nižší v závislosti na závažnosti onemocnění ledvin.

#### **Podání**

Přípravek PHELINUN Vám bude podáván infuzí (kapačkou) do žíly.

Pokud je přípravek PHELINUN neúmyslně infuzí podán mimo žílu a do okolní tkáně nebo z žíly do okolní tkáně unikne, podávání přípravku PHELINUN je třeba neprodleně přerušit, neboť může způsobit závažné poškození tkáně. Obvykle pak dochází k bolesti projevující se bodáním a pálením. Pokud pacienti nemohou vyjádřit, že prožívají bolest, je třeba sledovat, zda se v místě podání injekce objeví další známky, jako je třeba zarudnutí nebo otok.

#### **Jestliže Vám bylo podáno více přípravku PHELINUN, než mělo být podáno**

Pokud se domníváte, že Vám bylo podáno příliš velké množství přípravku nebo jste dávku vynechal(a), sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, neprodleně se obraťte na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

##### **Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)**

- reakce štěpu proti hostiteli po transplantaci krevtovorných kmenových buněk (při níž transplantované buňky napadají Vaše tělo, což Vás může potenciálně ohrožovat na životě),
- pokles počtu krvinek a krevních destiček v krevním oběhu, což může vést k anémii (snížení počtu červených krvinek), abnormálnímu krvácení, modřinám,
- alopecie (vypadávání vlasů) – při vysokých dávkách.

##### **Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):**

- infekce, může být těžká a ohrožující na životě,
- krvácení v trávicí soustavě,
- pocit na zvracení,
- zvracení,
- průjem,
- zánět v ústech a v okolí úst (stomatitida),
- porucha funkce dvou nebo více orgánových systémů, což může způsobit nepříjemné pocity a být ohrožující na životě,
- horečka, zimnice,
- nepřítomnost menstruace (amenorea),
- poruchy reprodukční funkce žen, což může způsobit poruchy vaječníku a předčasnou menopauzu,
- u mužů nepřítomnost spermií ve spermatu (azoospermie),
- alopecie (vypadávání vlasů) – při obvyklých dávkách.

##### **Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):**

- septický šok,
- zhoršení, znovuvzplanutí nebo opětovný výskyt nádorového onemocnění, objevení se nového nádorového onemocnění,
- leukemie, myelodysplastický syndrom (určitý typ nádorového onemocnění krve),
- poruchy dýchání: selhání dýchání, dušnost (syndrom akutní dechové tísně), zánět plic (pneumonitida, syndrom idiopatické pneumonie), ztlustění tkáně v plicích (intersticiální plicní onemocnění, plicní fibróza), krvácení v plicích,
- tvorba krevní sraženiny v malých krevních cévách v celém těle poškozující mozek, ledviny a srdce,
- krvácení do mozku,
- porucha funkce jater: toxické poškození jater, ucpání jaterních žil,
- onemocnění kůže: zčervenání kůže s malými souvislými pupínky (makulopapulózní vyrážka),

- poškození ledvin (akutní poškození ledvin, nefrotický syndrom), snížená funkce ledvin.

#### **Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)**

- těžká alergická reakce, která může vést k úmrtí, jejíž známky mohou zahrnovat kopřivku, otok, vyrážku na kůži, ztrátu vědomí, obtížné dýchání, nízký krevní tlak, srdeční selhání a úmrtí,
- kolaps (v důsledku srdeční zástavy),
- svědění,
- problémy s játry, které se mohou projevit v krevních testech nebo způsobit žloutenku (zežloutnutí bělma očí a kůže),
- onemocnění, při němž dochází k předčasnému rozpadu červených krvinek – je možné, že se budete cítit velmi unaveně, zadýchaně a budete mít závratě, bolest hlavy nebo Vám zežloutne kůže či oči.

#### **Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):**

- poruchy srdce a cév: změny a abnormality ve schopnosti srdce pumpovat způsobující zadržování tekutin, dušnost, pocit únavy (srdeční selhání, porucha srdeční funkce ) a zánět v okolí srdce (výpotek v osrdečníku),
- zvýšený krevní tlak v tepnách v plicích,
- zánět močového měchýře s krví v moči,
- těžké zánětlivé a imunologické komplikace (hemofagocytující lymfohistiocytóza),
- těžké poškození kůže (např. léze, puchýře, šupiny a v těžkých případech odlupování), které může postihnout povrch celého těla a může Vás ohrožovat na životě (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza),
- zvýšená hladina kreatininu v krvi,
- krvácení,
- tvorba krevních sraženin v hlubokých žilách, především dolních končetin (hluboká žilní trombóza) a uzavření tepny v plicích (plicní embolie).

Pacienti se závažným onemocněním krve mohou mít pocity horka nebo mravenčení.

U dětí a dospívajících je vyšší pravděpodobnost rozvoje závažných komplikací týkajících se dýchání a zažívání.

Pokud si povšimnete jakéhokoli nežádoucího účinku, který v této příbalové informaci není uveden, nebo pokud bude kterýkoli z nežádoucích účinků závažný, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi.

Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek PHELINUN uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chraňte před chladem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek PHELINUN obsahuje

- Léčivou látkou je melphalanum. Jedna injekční lahvička prášku obsahuje melphalanum 50 mg (jako melphalanum hydrochloridum). Po rekonstituci pomocí 10 ml rozpouštědla je výsledná koncentrace melfalanu 5 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou:
  - Prášek: kyselina chlorovodíková a povidon.
  - Rozpouštědlo: voda pro injekci, propylenglykol, ethanol 96 % (V/V) a dihydrát natrium-citrátu (viz bod 2).

### Jak přípravek PHELINUN vypadá a co obsahuje toto balení

PHELINUN je prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Prášek se dodává v čiré skleněné injekční lahvičce obsahující bílý až světle žlutý prášek nebo koláč. Rozpouštědlo je bezbarvá čirá tekutina dodávaná v čiré skleněné injekční lahvičce.

Balení přípravku PHELINUN obsahuje: jednu injekční lahvičku obsahující 50 mg prášku (melfalan) a jednu injekční lahvičku obsahující 10 ml rozpouštědla.

### Držitel rozhodnutí o registraci

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Itálie

tel.: +39 0240700445

e-mail: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

### Výrobce

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Itálie

tel.: +39.0331.581111

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována (měsíc RRRR).**

### Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

-----  
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

### **PHELINUN 50 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok**

Stejně jako u každé vysokodávkové chemoterapie vyžaduje příprava a zacházení s tímto přípravkem mnoho bezpečnostních opatření, aby byla zajištěna ochrana jak zdravotnických pracovníků, tak i jejich okolí, s ohledem na bezpečnostní podmínky požadované pro pacienta.

Kromě obvyklých bezpečnostních opatření zachovávajících sterilitu injekčních přípravků je nezbytné:

- nosit oděv s dlouhým rukávem a pevnými manžetami, aby se zabránilo rozlití roztoku na kůži,
- nosit jednorázovou ochrannou roušku a ochranné brýle,
- si po aseptickém umytí rukou nasadit jednorázové rukavice,
- připravovat roztok na místě určeném k přípravě,
- v případě extravazace infuzi přerušit,
- zlikvidovat materiály použité k přípravě roztoku (injekční stříkačky, tlakové obvazy, ochrany pracovního pole, injekční lahvičky) do nádob k tomuto účelu určených,
- zlikvidovat kontaminovaný odpad,
- zacházet s exkrety a zvratky s opatrností.

Dostane-li se přípravek PHELINUN neúmyslně do styku s kůží, je nutné kůži okamžitě důkladně omýt mýdlem a vodou.

V případě neúmyslného styku s očima nebo sliznicemi místa opláchněte velkým množstvím vody.

Je nutné zabránit inhalaci přípravku.

Těhotné ženy se musí vyhnout zacházení s cytotoxickými přípravky.

### Tromboembolické komplikace

Tromboprophylaxe má být podávána v alespoň v průběhu prvních pěti měsíců léčby, zejména u pacientů, u nichž je zvýšené riziko trombózy. Rozhodnutí o přijetí antitrombotických profylaktických opatření má být učiněno po pečlivém zhodnocení základních rizikových faktorů u daného pacienta (viz body 4.4 a 4.8).

Pokud se u pacienta vyskytnou tromboembolické komplikace, musí se léčba přerušit a zahájit standardní antikoagulační léčba. Po stabilizaci pacienta na antikoagulační léčbě a zvládnutí komplikací tromboembolické příhody může být v závislosti na zhodnocení přínosů a rizik podávání melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem znovu zahájeno v původní dávce. V průběhu léčby melfalanem má pacient pokračovat v antikoagulační léčbě.

### Dávkování

#### Dospělí

*Mnohočetný myelom, maligní lymfom (Hodgkinův, nehodgkinský lymfom), akutní lymfoblastická a myeloblastická leukemie (ALL a AML), karcinom ovaria a adenokarcinomu prsu při vysoké dávce*

Režim dávkování je následující: jedná dávka v rozmezí od 100 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (přibližně 2,5 až 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti). Dávku je možné rovnoměrně rozdělit do dvou nebo tří po sobě jdoucích dní. Po dávkách převyšujících 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla je nezbytná autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk.

*Maligní hematologická onemocnění před alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk*  
Doporučená dávka je 140 mg/m<sup>2</sup> v jedné denní infuzi nebo 70 mg/m<sup>2</sup> jednou denně dva po sobě jdoucí dny.

#### Pediatrická populace

*Akutní lymfoblastická a myeloblastická leukemie při vysoké dávce*

Režim dávkování je následující: jedná dávka v rozmezí od 100 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (přibližně 2,5 až 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti). Dávku je možné rovnoměrně rozdělit do dvou nebo tří po sobě jdoucích dní. Po dávkách převyšujících 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla je nezbytná autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk.

*Neuroblastom dětského věku*

Doporučená dávka pro konsolidaci odpovědi dosažené při konvenční léčbě je jedna jednorázová dávka v rozmezí od 100 mg/m<sup>2</sup> do 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (někdy rovnoměrně rozděleno do tří po

sobě jdoucích dní) společně s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk. Infuze se používá buď samostatně, nebo v kombinaci s radioterapií nebo jinými cytostatiky.

#### *Hematologická onemocnění před alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk*

Doporučená dávka je následující:

- maligní hematologická onemocnění: 140 mg/m<sup>2</sup> v jednorázové denní infuzi,
- nemaligní hematologická onemocnění: 140 mg/m<sup>2</sup> v jedné denní infuzi nebo 70 mg/m<sup>2</sup> jednou denně dva po sobě jdoucí dny.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Pro podávání přípravku PHELINUN starším pacientům nejsou žádná doporučení týkající se dávky.

Melfalan se však starším pacientům často podává v konvenčních dávkách.

Zkušenosti s použitím vysokých dávek melfalanu jsou u starších pacientů omezené. Před použitím vysokých dávek melfalanu u starších pacientů je proto nutné věnovat pozornost zajištění dostatečného výkonnostního stavu a orgánových funkcí.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba upravit dávkování (viz bod 4.4).

Při poruše funkce ledvin může být clearance melfalanu, ačkoli je variabilní, snížena.

Melfalan ve vysokých dávkách se záchrannou transplantací hematopoetických kmenových buněk byl úspěšně použit dokonce u dialyzovaných pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin.

U vysokých intravenózních dávek melfalanu (100 až 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla) závisí potřeba snížení dávky na stupni poruchy funkce ledvin, na tom, zda bude prováděna reinfuze hematopoetických kmenových buněk, a na terapeutické potřebě. V dávkách převyšujících 140 mg/m<sup>2</sup> nesmí být injekce melfalanu podávány bez záchranné transplantace hematopoetických kmenových buněk.

#### Příprava roztoku přípravku PHELINUN

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti.

Přípravek PHELINUN je třeba připravit při teplotě do 25 °C rekonstitucí lyofilizovaného prášku pomocí 10 ml rozpouštědla a neprodleně důkladně protřepat, dokud není získán čirý roztok bez viditelných částic. Lze použít pouze čiré, bezbarvé roztoky bez částic.

Pokud není koncentrát podáván do portu rychle proudícího infuzního roztoku přes injekční port, rekonstituovaný roztok musí být před podáním dále naředěn vhodným objemem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby byla dosažena finální koncentrace mezi 0,45 a 4,0 mg/ml.

Stabilita koncentráту a roztoku přípravku PHELINUN je omezená a je třeba jej připravit těsně před použitím. Maximální doba mezi rekonstitucí a naředěním v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a koncem infuze je 1 hodina 30 minut.

Přípravek PHELINUN není kompatibilní s infuzními roztoky obsahujícími glukózu.

Doporučuje se používat výhradně injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Pokud se v rekonstituovaných nebo naředěných roztocích objeví jakýkoli viditelný zákal nebo krystalizace, roztok se musí zlikvidovat.

#### Způsob podání

Přípravek PHELINUN je určen pouze k intravenóznímu podání.

Při podávání přípravku PHELINUN do periferního žilního systému existuje riziko extravazace. V případě extravazace je třeba podávání neprodleně přerušit a pro podání musí být použit centrální žilní katétr.

Doporučuje se přípravek PHELINUN ve formě koncentráту (5 mg/ml) pomalu injekčně vstříkovat do rychle proudícího infuzního roztoku přes port.



Při podávání přípravku PHELINUN ve vysokých dávkách společně s transplantací nebo bez transplantace se doporučuje přípravek podávat naředěný přes centrální žilní katétr, aby se předešlo extravazaci. Pokud není pomalé vstříkávání koncentrátu (5 mg/ml) do rychle proudícího infuzního roztoku vhodné, přípravek PHELINUN je možné podávat dále naředěný v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) pomocí „pomalu proudícího“ roztoku v infuzním vaku.

Při dalším ředění v infuzním roztoku je stabilita přípravku PHELINUN snížena a rychlost jeho degradace rychle stoupá se stoupající teplotou.

Doporučuje se infuzi podávat při teplotě do 25 °C.

#### Likvidace

Roztok, který není použit do 1,5 hodiny, je třeba zlikvidovat podle standardních pokynů pro zacházení a likvidaci cytostatik.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytostatika.

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### **PHELINUN 200 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok** melphalanum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek PHELINUN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek PHELINUN podán
3. Jak se přípravek PHELINUN používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PHELINUN uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek PHELINUN a k čemu se používá**

PHELINUN obsahuje léčivou látku zvanou melfalan, jež patří do skupiny léčivých přípravků zvaných cytotoxické látky (jinak též chemoterapie) a účinkuje tak, že snižuje počet určitých buněk.

Přípravek PHELINUN je možné použít samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky nebo celotělovým ozářením k léčbě:

- různých typů nádorového postižení kostní dřeně: mnohočetného myelomu, akutní lymfoblastické leukemie (zvané také akutní lymfocytární leukemie ALL) a akutní myeloidní leukemie (AML),
- maligního lymfomu (Hodgkinova lymfomu a nehodgkinského lymfomu) – nádoru, který postihuje některé typy bílých krvinek zvané lymfocyty (buňky, které bojují proti infekcím),
- neuroblastomu, typu nádoru, který roste z abnormálních nervových buněk v těle,
- pokročilé rakoviny vaječníků,
- pokročilé rakoviny prsu.

Přípravek PHELINUN se také používá, v kombinaci s jinými cytotoxickými přípravky, v rámci přípravy **před transplantací krevních kmenových buněk** k léčbě nádorového onemocnění krve u dospělých a nádorových i nenádorových poruch krve u dětí.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek PHELINUN podán**

Jestliže máte jakékoli pochybnosti, neváhejte požádat o radu svého lékaře.

#### **Přípravek PHELINUN Vám nesmí být podán,**

- jestliže jste alergický(á) na melfalan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná (jen s ohledem na léčbu před transplantací krevních kmenových buněk) nebo kojíte.

#### **Upozornění a opatření**

Jestliže Vám bude podáván melfalan, budou hodnoty ve Vaší krvi pečlivě sledovány, neboť tento přípravek je účinné cytostatikum, které může způsobit výrazný pokles krvinek.

Před léčbou melfalanem svému lékaři sdělte, pokud se na Vás vztahuje některé z následujících:

- v nedávné době jste podstoupil(a) ozařování (radioterapii) nebo jste užíval(a) protinádorové přípravky, protože často snižují počty krvinek,
- máte známky infekce (horečka, zimnice atd.). V případě léčby melfalanem Vám lékař za účelem zabránění rozvoje infekce může předepsat léčivé přípravky, jako jsou antibiotika či antimykotické nebo antivirové přípravky. Lékař může také zvážit podávání přípravků z krve (například červených krvinek nebo krevních destiček),
- budete očkován(a) nebo jste v nedávné době očkován byl(a). Důvodem je, že některé živé oslabené očkovací látky (např. proti dětské obrně, spalničkám, příušnicím nebo zarděnkám) u Vás mohou při léčbě melfalanem vyvolat infekci,
- máte onemocnění nebo selhání ledvin (Vaše ledviny nepracují dostatečně). V tomto případě musí být dávka přípravku PHELINUN snížena,
- měl(a) jste krevní sraženinu v žíle (trombózu). Použití melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo thalidomidem nebo dexamethasonem může zvyšovat riziko tvorby krevních sraženin. Lékař se může rozhodnout, že Vám podá přípravky, které tvorbě sraženin zabráňují.

Při podávání melfalanu se doporučuje odpovídající hydratace (dostatek tekutin) a forsírovaná diuréza (podávání velkého objemu tekutin do žíly kapačkou).

### **Děti a dospívající**

U dětí a dospívajících je vyšší pravděpodobnost rozvoje závažných dechových a gastrointestinálních (týkajících se žaludku a střev) komplikací. Pokud se u Vás objeví jakékoli poruchy dýchání nebo trávicího systému, neprodleně to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Melfalan se nemá používat v rámci přípravy před transplantací krevních kmenových buněk u dospívajících s akutní myeloidní leukémií starších 12 let.

Bezpečnost a účinnost použití melfalanu v rámci přípravy před transplantací krevních kmenových buněk u dětí do dvou let k léčbě akutní myeloidní leukémie a akutní lymfoblastické leukémie nebyla stanovena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek PHELINUN**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a), včetně léčivých přípravků bez lékařského předpisu.

Zejména informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte kterýkoli z následujících přípravků:

- jiné cytotoxické léčivé přípravky (chemoterapii),
- očkování nebo jste byl(a) v nedávné době očkován(a) (viz upozornění a opatření) z důvodu možného rozvoje celkového onemocnění, které může vést k úmrtí.
- kyselina nalidixová (antibiotikum používané k léčbě infekcí močových cest). U dětí, jimž je podávána v kombinaci s melfalanem, způsobuje krvácivý zánět tenkého a tlustého střeva, který může vést až k úmrtí,
- busulfan (používaný k léčbě určitých druhů nádorových onemocnění). U dětí bylo hlášeno, že podání melfalanu dříve než 24 hodin po posledním perorálním podání (ústí) busulfanu může ovlivnit vývoj toxicit.

Byly hlášeny případy poruchy funkce ledvin při podávání cyklosporinu v rámci prevence reakce štěpu proti hostiteli po transplantaci krevních kmenových buněk.

## **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

### Těhotenství

Transplantace krevních kmenových buněk je u těhotných kontraindikována. V ostatních indikacích se léčba melfalanem v těhotenství nedoporučuje, neboť může způsobit trvalé poškození plodu.

Pokud již jste těhotná, je důležité, abyste informovala svého lékaře dříve, než Vám bude podán melfalan. Vy a Váš lékař budete muset zvážit přínosy a rizika léčby melfalanem pro Vás a Vaše dítě.

Pokud Vy nebo Váš partner (Vaše partnerka) užíváte melfalan, musíte v průběhu léčby a šest měsíců po ní přijmout adekvátní antikoncepční opatření, aby nedošlo k otěhotnění.

### Kojení

Není známo, zda se melfalan vylučuje do mateřského mléka. V průběhu léčby přípravkem PHELINUN nekojte.

### Plodnost

Melfalan může ovlivňovat vaječníky nebo spermie, což může způsobit neplodnost (neschopnost počít dítě).

U žen se může zastavit ovulace a následně menstruace (amenorea). U mužů může dojít k vymizení nebo snížení počtu životaschopných spermií, jak ukázaly studie u zvířat. Doporučuje se tedy, aby muži před léčbou vyhledali poradenství týkající se konzervace spermatu.

### Antikoncepce u mužů a žen

Na základě doporučení musí muži a ženy, jimž je podáván melfalan, používat účinné antikoncepční metody v průběhu léčby a šest měsíců po jejím skončení.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek může vyvolat pocit na zvracení nebo zvracení, což může snížit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Tento přípravek také obsahuje alkohol, který může mít účinky na děti a dospívající (viz další informace níže).

## **Přípravek PHELINUN obsahuje ethanol (alkohol)**

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,6 g alkoholu (ethanolu) v jedné injekční lahvičce rozpouštědla, což odpovídá koncentraci 42 mg/ml (0,42 % w/v). Množství obsažené v injekční lahvičce tohoto přípravku je stejné jako množství v 40 ml piva nebo 17 ml vína.

### *Dospělí*

Množství alkoholu obsažené v tomto léčivém přípravku nebude pravděpodobně mít u dospělých žádné účinky.

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může ovlivňovat účinky jiných léčiv.

Pokud užíváte jiné léčivé přípravky, poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, před použitím tohoto léčivého přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Viz také informace v odstavci o těhotenství výše.

Pokud jste závislý(á) na alkoholu, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem, než tento léčivý přípravek začnete používat.

### *Děti a dospívající*

Alkohol obsažený v tomto přípravku bude mít pravděpodobně účinky na děti a dospívající. Mezi tyto účinky může patřit pocit ospalosti a změny chování. Může také ovlivnit schopnost se soustředit a účastnit se pohybových aktivit. Pokud máte epilepsii nebo jaterní onemocnění, před použitím tohoto léčivého přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může ovlivňovat účinky jiných léčiv.

Pokud užíváte jiné léčivé přípravky, poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, před použitím tohoto léčivého přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Viz také informace v odstavci o těhotenství výše.

Pokud jste závislý(á) na alkoholu, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem, než tento léčivý přípravek začnete používat.

#### **Přípravek PHELINUN obsahuje propylenglykol**

Tento léčivý přípravek obsahuje 24,9 g propylenglykolu v každých 40 ml rozpouštědla, což odpovídá koncentraci 0,62 g/ml.

Pokud je Vaše dítě mladší než pět let, se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, než mu podáte tento přípravek, a to zejména pokud užívá jiné léčivé přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Viz také informace v odstavci o těhotenství výše.

Pokud trpíte onemocněním jater nebo ledvin, nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Váš lékař může provést další kontroly, zatímco budete používat tento léčivý přípravek.

Propylenglykol v tomto léčivém přípravku může mít stejné účinky jako konzumace alkoholu a zvyšuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

Používejte tento léčivý přípravek pouze tehdy, pokud to doporučí lékař. Váš lékař může provést další kontroly, zatímco budete používat tento léčivý přípravek.

#### **Přípravek PHELINUN obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje 62,52 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské/stolní soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

### **3. Jak se přípravek PHELINUN podává**

Přípravek PHELINUN Vám vždy bude podávat lékař se zkušenostmi s přípravky k léčbě nádorových onemocnění nebo s transplantací kmenových buněk.

Lékař vypočítá dávku přípravku PHELINUN na základě plochy povrchu či tělesné hmotnosti Vašeho těla, onemocnění a toho, jak dobře fungují Vaše ledviny.

Pokud se přípravek PHELINUN podává v rámci léčby před transplantací krevních kmenových buněk, vždy se podává v kombinaci s dalšími přípravky.

#### **Použití u dospělých**

Doporučené rozmezí dávky je od 100 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla. Dávku je možné rovnoměrně rozdělit do dvou nebo tří po sobě jdoucích dní.

#### **Použití u dětí**

Režim dávkování je následující: jedná dávka v rozmezí od 100 do 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla. Dávku je možné rovnoměrně rozdělit do dvou nebo tří po sobě jdoucích dní.

#### **Použití u pacientů se sníženou funkcí ledvin**

Dávka je obvykle nižší v závislosti na závažnosti onemocnění ledvin.

#### **Podání**

Přípravek PHELINUN Vám bude podáván infuzí (kapačkou) do žíly.

Pokud je přípravek PHELINUN neúmyslně infuzí podán mimo žílu a do okolní tkáně nebo z žíly do okolní tkáně unikne, podávání přípravku PHELINUN je třeba neprodleně přerušit, neboť může způsobit závažné poškození tkáně. Obvykle pak dochází k bolesti projevující se bodáním a pálením. Pokud pacienti nemohou vyjádřit, že prožívají bolest, je třeba sledovat, zda se v místě podání injekce objeví další známky, jako je třeba zarudnutí nebo otok.

#### **Jestliže Vám bylo podáno více přípravku PHELINUN, než mělo být podáno**

Pokud se domníváte, že Vám bylo podáno příliš velké množství přípravku nebo jste dávku vynechal(a), sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, neprodleně se obraťte na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

##### **Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)**

- reakce štěpu proti hostiteli po transplantaci krevtovorných kmenových buněk (při níž transplantované buňky napadají Vaše tělo, což Vás může potenciálně ohrožovat na životě),
- pokles počtu krvinek a krevních destiček v krevním oběhu, což může vést k anémii (snížení počtu červených krvinek), abnormálnímu krvácení, modřinám,
- alopecie (vypadávání vlasů) – při vysokých dávkách.

##### **Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):**

- infekce, může být těžká a ohrožující na životě,
- krvácení v trávicí soustavě,
- pocit na zvracení,
- zvracení,
- průjem,
- zánět v ústech a v okolí úst (stomatitida),
- porucha funkce dvou nebo více orgánových systémů, což může způsobit nepříjemné pocity a být ohrožující na životě,
- horečka, zimnice,
- nepřítomnost menstruace (amenorea),
- poruchy reprodukční funkce žen, což může způsobit poruchy vaječníku a předčasnou menopauzu,
- u mužů nepřítomnost spermií ve spermatu (azoospermie),
- alopecie (vypadávání vlasů) – při obvyklých dávkách.

##### **Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):**

- septický šok,
- zhoršení, znovuvzplanutí nebo opětovný výskyt nádorového onemocnění, objevení se nového nádorového onemocnění,
- leukemie, myelodysplastický syndrom (určitý typ nádorového onemocnění krve),
- poruchy dýchání: selhání dýchání, dušnost (syndrom akutní dechové tísně), zánět plic (pneumonitida, syndrom idiopatické pneumonie), ztlustění tkáně v plicích (intersticiální plicní onemocnění, plicní fibróza), krvácení v plicích,
- tvorba krevní sraženiny v malých krevních cévách v celém těle poškozující mozek, ledviny a srdce,
- krvácení do mozku,
- porucha funkce jater: toxické poškození jater, ucpání jaterních žil,
- onemocnění kůže: zčervenání kůže s malými souvislými pupínky (makulopapulózní vyrážka),

- poškození ledvin (akutní poškození ledvin, nefrotický syndrom), snížená funkce ledvin.

#### **Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)**

- těžká alergická reakce, která může vést k úmrtí, jejíž známky mohou zahrnovat kopřivku, otok, vyrážku na kůži, ztrátu vědomí, obtížné dýchání, nízký krevní tlak, srdeční selhání a úmrtí,
- kolaps (v důsledku srdeční zástavy),
- svědění,
- problémy s játry, které se mohou projevit v krevních testech nebo způsobit žloutenku (zežloutnutí bělma očí a kůže),
- onemocnění, při němž dochází k předčasnému rozpadu červených krvinek – je možné, že se budete cítit velmi unaveně, zadýchaně a budete mít závratě, bolest hlavy nebo Vám zežloutne kůže či oči.

#### **Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):**

- poruchy srdce a cév: změny a abnormality ve schopnosti srdce pumpovat způsobující zadržování tekutin, dušnost, pocit únavy (srdeční selhání, porucha srdeční funkce) a zánět v okolí srdce (výpotek v osrdečníku),
- zvýšený krevní tlak v tepnách v plicích,
- zánět močového měchýře s krví v moči,
- těžké zánětlivé a imunologické komplikace (hemofagocytující lymfohistiocytóza),
- těžké poškození kůže (např. léze, puchýře, šupiny a v těžkých případech odlupování), které může postihnout povrch celého těla a může Vás ohrožovat na životě (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza),
- zvýšená hladina kreatininu v krvi,
- krvácení,
- tvorba krevních sraženin v hlubokých žilách, především dolních končetin (hluboká žilní trombóza) a uzavření tepny v plicích (plicní embolie).

Pacienti se závažným onemocněním krve mohou mít pocity horka nebo mravenčení.

U dětí a dospívajících je vyšší pravděpodobnost rozvoje závažných komplikací týkajících se dýchání a zažívání.

Pokud si povšimnete jakéhokoli nežádoucího účinku, který v této příbalové informaci není uveden, nebo pokud bude kterýkoli z nežádoucích účinků závažný, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi.

Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek PHELINUN uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chraňte před chladem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek PHELINUN obsahuje

- Léčivou látkou je melphalanum. Jedna injekční lahvička prášku obsahuje melphalanum 200 mg (jako melphalanum hydrochloridum). Po rekonstituci pomocí 40 ml rozpouštědla je výsledná koncentrace melfalanu 5 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou:
  - Prášek: kyselina chlorovodíková a povidon.
  - Rozpouštědlo: voda pro injekci, propylenglykol, ethanol 96 % (V/V) a dihydrát natrium-citrátu (viz bod 2).

### Jak přípravek PHELINUN vypadá a co obsahuje toto balení

PHELINUN je prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Prášek se dodává v čiré skleněné injekční lahvičce obsahující bílý až světle žlutý prášek nebo koláč. Rozpouštědlo je bezbarvá čirá tekutina dodávaná v čiré skleněné injekční lahvičce.

Balení přípravku PHELINUN obsahuje: jednu injekční lahvičku obsahující 200 mg prášku (melfalan) a jednu injekční lahvičku obsahující 40 ml rozpouštědla.

### Držitel rozhodnutí o registraci

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Itálie

tel.: +39 0240700445

e-mail: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

### Výrobce

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Itálie

tel.: +39.0331.581111

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována (měsíc RRRR).**

### Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

-----  
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

### **PHELINUN 200 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok**

Stejně jako u každé vysokodávkové chemoterapie vyžaduje příprava a zacházení s tímto přípravkem mnoho bezpečnostních opatření, aby byla zajištěna ochrana jak zdravotnických pracovníků, tak i jejich okolí, s ohledem na bezpečnostní podmínky požadované pro pacienta.



Kromě obvyklých bezpečnostních opatření zachovávajících sterilitu injekčních přípravků je nezbytné:

- nosit oděv s dlouhým rukávem a pevnými manžetami, aby se zabránilo rozlití roztoku na kůži,
- nosit jednorázovou ochrannou roušku a ochranné brýle,
- si po aseptickém umytí rukou nasadit jednorázové rukavice,
- připravovat roztok na místě určeném k přípravě,
- v případě extravazace infuzi přerušit,
- zlikvidovat materiály použité k přípravě roztoku (injekční stříkačky, tlakové obvazy, ochrany pracovního pole, injekční lahvičky) do nádob k tomuto účelu určených,
- zlikvidovat kontaminovaný odpad,
- zacházet s exkrety a zvratky s opatrností.

Dostane-li se přípravek PHELINUN neúmyslně do styku s kůží, je nutné kůži okamžitě důkladně omýt mýdlem a vodou.

V případě neúmyslného styku s očima nebo sliznicemi místa opláchněte velkým množstvím vody.

Je nutné zabránit inhalaci přípravku.

Těhotné ženy se musí vyhnout zacházení s cytotoxickými přípravky.

### Tromboembolické komplikace

Tromboprophylaxe má být podávána v alespoň v průběhu prvních pěti měsíců léčby, zejména u pacientů, u nichž je zvýšené riziko trombózy. Rozhodnutí o přijetí antitrombotických profylaktických opatření má být učiněno po pečlivém zhodnocení základních rizikových faktorů u daného pacienta (viz body 4.4 a 4.8).

Pokud se u pacienta vyskytnou tromboembolické komplikace, musí se léčba přerušit a zahájit standardní antikoagulační léčba. Po stabilizaci pacienta na antikoagulační léčbě a zvládnutí komplikací tromboembolické příhody může být v závislosti na zhodnocení přínosů a rizik podávání melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem znovu zahájeno v původní dávce. V průběhu léčby melfalanem má pacient pokračovat v antikoagulační léčbě.

### Dávkování

#### Dospělí

*Mnohočetný myelom, maligní lymfom (Hodgkinův, nehodgkinský lymfom), akutní lymfoblastická a myeloblastická leukemie (ALL a AML), karcinom ovaria a adenokarcinomu prsu při vysoké dávce*

Režim dávkování je následující: jedná dávka v rozmezí od 100 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (přibližně 2,5 až 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti). Dávku je možné rovnoměrně rozdělit do dvou nebo tří po sobě jdoucích dní. Po dávkách převyšujících 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla je nezbytná autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk.

*Maligní hematologická onemocnění před alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk*  
Doporučená dávka je 140 mg/m<sup>2</sup> v jedné denní infuzi nebo 70 mg/m<sup>2</sup> jednou denně dva po sobě jdoucí dny.

#### Pediatrická populace

*Akutní lymfoblastická a myeloblastická leukemie při vysoké dávce*

Režim dávkování je následující: jedná dávka v rozmezí od 100 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (přibližně 2,5 až 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti). Dávku je možné rovnoměrně rozdělit do dvou nebo tří po sobě jdoucích dní. Po dávkách převyšujících 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla je nezbytná autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk.

*Neuroblastom dětského věku*

Doporučená dávka pro konsolidaci odpovědi dosažené při konvenční léčbě je jedna jednorázová dávka v rozmezí od 100 mg/m<sup>2</sup> do 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (někdy rovnoměrně rozděleno do tří po

sobě jdoucích dní) společně s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk. Infuze se používá buď samostatně, nebo v kombinaci s radioterapií nebo jinými cytostatiky.

#### *Hematologická onemocnění před alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk*

Doporučená dávka je následující:

- maligní hematologická onemocnění: 140 mg/m<sup>2</sup> v jednorázové denní infuzi,
- nemaligní hematologická onemocnění: 140 mg/m<sup>2</sup> v jedné denní infuzi nebo 70 mg/m<sup>2</sup> jednou denně dva po sobě jdoucí dny.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Pro podávání přípravku PHELINUN starším pacientům nejsou žádná doporučení týkající se dávky.

Melfalan se však starším pacientům často podává v konvenčních dávkách.

Zkušenosti s použitím vysokých dávek melfalanu jsou u starších pacientů omezené. Před použitím vysokých dávek melfalanu u starších pacientů je proto nutné věnovat pozornost zajištění dostatečného výkonnostního stavu a orgánových funkcí.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba upravit dávkování (viz bod 4.4).

Při poruše funkce ledvin může být clearance melfalanu, ačkoli je variabilní, snížena.

Melfalan ve vysokých dávkách se záchrannou transplantací hematopoetických kmenových buněk byl úspěšně použit dokonce u dialyzovaných pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin.

U vysokých intravenózních dávek melfalanu (100 až 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla) závisí potřeba snížení dávky na stupni poruchy funkce ledvin, na tom, zda bude prováděna reinfuze hematopoetických kmenových buněk, a na terapeutické potřebě. V dávkách převyšujících 140 mg/m<sup>2</sup> nesmí být injekce melfalanu podávány bez záchranné transplantace hematopoetických kmenových buněk.

#### Příprava roztoku přípravku PHELINUN

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti.

Přípravek PHELINUN je třeba připravit při teplotě do 25 °C rekonstitucí lyofilizovaného prášku pomocí 40 ml rozpouštědla a neprodleně důkladně protřepat, dokud není získán čirý roztok bez viditelných částic. Lze použít pouze čiré, bezbarvé roztoky bez částic.

Pokud není koncentrát podáván do portu rychle proudícího infuzního roztoku přes injekční port, rekonstituovaný roztok musí být před podáním dále naředěn vhodným objemem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby byla dosažena finální koncentrace mezi 0,45 a 4,0 mg/ml.

Stabilita koncentráту a roztoku přípravku PHELINUN je omezená a je třeba jej připravit těsně před použitím. Maximální doba mezi rekonstitucí a naředěním v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a koncem infuze je 1 hodina 30 minut.

Přípravek PHELINUN není kompatibilní s infuzními roztoky obsahujícími glukózu.

Doporučuje se používat výhradně injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Pokud se v rekonstituovaných nebo naředěných roztocích objeví jakýkoli viditelný zákal nebo krystalizace, roztok se musí zlikvidovat.

#### Způsob podání

Přípravek PHELINUN je určen pouze k intravenóznímu podání.

Při podávání přípravku PHELINUN do periferního žilního systému existuje riziko extravazace. V případě extravazace je třeba podávání neprodleně přerušit a pro podání musí být použit centrální žilní katétr.

Doporučuje se přípravek PHELINUN ve formě koncentráту (5 mg/ml) pomalu injekčně vstříkovat do rychle proudícího infuzního roztoku přes port.

Při podávání přípravku PHELINUN ve vysokých dávkách společně s transplantací nebo bez transplantace se doporučuje přípravek podávat naředěný přes centrální žilní katétr, aby se předešlo extravazaci. Pokud není pomalé vstřikování koncentrátu (5 mg/ml) do rychle proudícího infuzního roztoku vhodné, přípravek PHELINUN je možné podávat dále naředěný v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) pomocí „pomalu proudícího“ roztoku v infuzním vaku.

Při dalším ředění v infuzním roztoku je stabilita přípravku PHELINUN snížena a rychlost jeho degradace rychle stoupá se stoupající teplotou.

Doporučuje se infuzi podávat při teplotě do 25 °C.

#### Likvidace

Roztok, který není použit do 1,5 hodiny, je třeba zlikvidovat podle standardních pokynů pro zacházení a likvidaci cytostatik.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytostatika.