

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Phelinun 50 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Phelinun 200 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Phelinun 50 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yhdessä ampullissa, joka sisältää kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, on 50 mg melfalaania (melfalaanihydrokloridina).

Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi 10 millilitralla liuotinta, liuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Käyttövalmiiksi saatettu ampulli sisältää 0,68 mmol (15,63 mg) natriumia, 400 mg etanolia ja 6,2 g propyleeniglykolia.

Phelinun 200 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yhdessä ampullissa, joka sisältää kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, on 200 mg melfalaania (melfalaanihydrokloridina).

Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi 40 millilitralla liuotinta, liuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Käyttövalmiiksi saatettu ampulli sisältää 2,72 mmol (62,52 mg) natriumia, 1,6 g etanolia ja 24,9 g propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kuiva-aine: valkoinen tai kellertävä kylmäkuivattu jauhe tai kakku.

Liuotin: kirkas väritön nestemäinen liuos.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pH on 6,0–7,0 ja osmolaliteetti on 75 mOsmol/kg.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Suuriannoksinen Phelinun, jota käytetään yksinään tai muihin sytotoksiisiin lääkevalmisteisiin ja/tai koko kehon sädehoitoon yhdistettynä, on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- multippeli myelooma
- lymfooma (Hodgkinin lymfooma, non-Hodgkin-lymfooma)
- akuutti lymfoblastinen ja myeloblastinen leukemia
- lapsuusiän neuroblastooma
- munasarjasyöpä
- rintarauhasen adenokarsinooma.

Muihin sytotoksisiin lääkevalmisteisiin yhdistettynä Phelinunia käytetään kevennettynä esihoitona ennen allogeenista hematopoeettista kantasolusiirtoa (allo-HSCT) aikuisten pahanlaatuisten verisairauksien hoidossa.

Muihin sytotoksisiin lääkevalmisteisiin yhdistettynä Phelinunia käytetään esihoitona ennen allogeenista hematopoeettista kantasolusiirtoa lasten verisairauksien hoidossa seuraavissa tilanteissa:

- myeloablatiivinen esihoito pahanlaatuisten verisairauksien yhteydessä
- kevennetty esihoito ei-pahanlaatuisten verisairauksien yhteydessä.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Phelinun on annettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta kemoterapeuttisten lääkevalmisteiden käytöstä ja hematopoeettista kantasolusiirtoa edeltävästä esihoidosta.

### Tromboemboliset komplikaatiot

Tromboosin estohoitoa on annettava vähintään viiden ensimmäisen hoitokuukauden aikana etenkin niille potilaille, joilla on muita suurempi riski saada tromboosi. Päätös verisuonitukkeumia estäviin toimenpiteisiin ryhtymisestä on tehtävä sen jälkeen, kun jokaisen potilaan piilevät riskit on arvioitu huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos potilaalle ilmaantuu tromboembolisia komplikaatioita, hoito on keskeytettävä, ja tavanomainen antikoagulaatiohoito on aloitettava. Heti kun potilaan tila on vakautettu antikoagulaatiohoidolla ja tromboembolisen tapahtuman komplikaatiot ovat hallinnassa, melfalaania voidaan käyttää lenalidomidin ja prednisonin kanssa, tai talidomidin ja prednisonin taikka deksametasonin yhdistelmähoitoa voidaan jatkaa alkuperäisellä annoksella riskien ja hyötyjen arvioinnin perusteella. Potilaan on jatkettava antikoagulaatiohoitoa melfalaanihoidon aikana.

### Annostus

#### Aikuiset

*Multipplel myelooman, lymfooman (Hodgkinin lymfooma, non-Hodgkin-lymfooma), akuutin lymfoblastisen ja myeloblastisen leukemian (ALL ja AML), munasarjasyövän ja rintarauhasen adenokarsinooman yhteydessä annettava suuri annos*

Annostus on seuraava: yksi annos on 100–200 mg kehon pinta-alan neliometriä (m<sup>2</sup>) kohti (noin 2,5–5,0 mg painokiloa kohti). Annos voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin kahden tai kolmen peräkkäisen päivän ajalle. Jos annos on suurempi kuin 140 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti, on tehtävä autologinen hematopoeettinen kantasolusiirto.

*Pahanlaatuiset verisairaudet ennen allogeenista hematopoeettista kantasolusiirtoa*

Suositteltu annos on 140 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti yhtenä päivänä annettavana kerta-infusiona tai 70 mg/m<sup>2</sup> kerran päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä.

#### Pediatriset potilaat

*Akuutin lymfoblastisen ja myeloblastisen leukemian yhteydessä annettava suuri annos*

Annostus on seuraava: yksi annos on 100–200 mg kehon pinta-alan neliometriä (m<sup>2</sup>) kohti (noin 2,5–5,0 mg painokiloa kohti). Annos voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin kahden tai kolmen peräkkäisen päivän ajalle. Jos annos on suurempi kuin 140 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti, on tehtävä autologinen hematopoeettinen kantasolusiirto.

*Lapsuusiän neuroblastooma*

Suositteltu annos, jolla vakautetaan tavanomaisella hoidolla saatu vaste, on yksi kerta-annos, joka on 100–240 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti (joskus jaettuna yhtä suuriin annoksiin, jotka otetaan kolmena peräkkäisenä päivänä), sekä autologinen hematopoeettinen kantasolusiirto. Infusiota käytetään joko yksinään tai sädehoitoon ja/tai muihin sytotoksisiin lääkevalmisteisiin yhdistettynä.

### *Verisairaudet ennen allogeenista hematopoeettista kantasolusiirtoa*

Suositteltu annos on seuraava:

- pahanlaatuiset verisairaudet: 140 mg/m<sup>2</sup> yhtenä päivänä annettavana kertainfuusiona
- muut kuin pahanlaatuiset verisairaudet: 140 mg/m<sup>2</sup> yhtenä päivänä annettavana kertainfuusiona tai 70 mg/m<sup>2</sup> kerran päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä.

### *Erityissryhmät*

#### *Iäkkäät potilaat*

Phelinunin antamista iäkkäille koskevia annossuosituksia ei ole.

Kuitenkin useimmiten iäkkäille käytetään normaaleja annoksia melfalaania.

Suurten melfalaaniannosten käytöstä iäkkäillä potilailla on vain vähän kokemusta. Ennen kuin suuria melfalaaniannoksia annetaan iäkkäille potilaille, on syytä varmistaa, että heidän toimintakykynsä on riittävä ja että heidän elimensä toimivat asianmukaisesti.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta pitää muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä melfalaanin puhdistuma voi olla tavallista vähäisempää, vaikka se vaihtelee.

Suurta melfalaaniannosta ja hematopoeettista kantasolusiirtoa salvage-hoitona on käytetty onnistuneesti jopa dialyysipotilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta.

Laskimoon annettavien suurten melfalaaniannosten (100–240 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti) osalta annoksen pienentämisen tarve määräytyy seuraavien seikkojen perusteella: munuaisten vajaatoiminnan vaikeusaste, se, infusoidaanko hematopoeettiset kantasolut uudelleen, ja hoidollinen tarve. Melfalaani-injektiota ei tule antaa ilman hematopoeettista kantasolusiirtoa salvage-hoitona, jos annos on yli 140 mg/m<sup>2</sup>.

### Antotapa

Phelinun on tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Ekstravasaation riski on otettava huomioon, kun Phelinunia annetaan perifeerisen laskimoreitin kautta. Jos ekstravasaatiota tapahtuu, lääkkeen anto on keskeytettävä välittömästi, ja antoreitiksi on vaihdettava keskuslaskimokatetri.

Jos Phelinunia annetaan suurina annoksina kantasolusiirron kanssa tai ilman sitä, se on suositeltavaa antaa laimennettuna keskuslaskimokatetrin kautta ekstravasaation välttämiseksi.

Phelinun suositellaan injektoitavan hitaasti konsentraattina (5 mg/ml) nopeasti tippuvan infuusioliuoksen porttiin.

Jos konsentraatin (5 mg/ml) injektointi nopeasti tippuvaan infuusioliuokseen ei ole tarkoituksenmukaista, Phelinun voidaan laimentaa edelleen natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävällä injektionesteellä infuusiopussiin ja antaa hitaasti tippuvana liuoksena. Kokonaisaika, joka alkaa liuoksen valmistamisesta ja loppuu infuusion päättyessä, saa olla enintään 1 h 30 min. Phelinunin säilyvyys heikkenee, kun sitä laimennetaan vielä infuusioliuoksella. Säilyvyys heikkenee sitä nopeammin, mitä lämpimämmässä infuusio annetaan.

Infuusio suositellaan annettavan alle 25 °C:n lämpötilassa.

#### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Vain pätevät terveydenhuollon ammattihenkilöt, jotka osaavat käsitellä alkyloivia aineita, saavat valmistaa injektoitavia sytotoksisia liuoksia sellaisissa olosuhteissa, joissa voidaan varmistaa ympäristönsuojelu ja terveydenhuollon ammattihenkilön turvallisuus.

Phelinun on saatettava käyttövalmiiksi tarkoitukseen varatussa valmistelutilassa. Terveydenhuollon ammattihenkilöillä on oltava asianmukaiset suojavarusteet, kuten pitkähihainen suojatakki, kasvosuojus, suojapäähine, suojalasit ja steriilit kertakäyttökäsineet. Työtasot on suojattava, ja työtilassa on oltavat jätensäiliöt ja jätensäkit jätteiden keräämiseen. Rikkinäisiä säiliöitä on käsiteltävä kontaminoituneena jätteenä ja sen mukaisia varotoimia noudattaen. Eritteitä ja oksennusta on käsiteltävä

varoen. Raskaana olevia työntekijöitä on varoitettava Phelinunista, ja heidän on vältettävä sen käsittelemistä.

Jos Phelinunia joutuu vahingossa kosketuksiin ihon kanssa, iho on pestävä välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Jos sitä joutuu vahingossa silmiin tai limakalvoille, ne on huuhdeltava runsaalla vedellä.

Valmisteen hengittämistä on vältettävä.

Lääkevalmisteen jäämät sekä kaikki materiaalit, joita on käytetty valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja antamisessa, on hävitettävä sytotoksiinivalmisteisiin sovellettavien vakio menettelyjen mukaan, ja vaarallisen jätteen hävittämiseen liittyvät paikalliset vaatimukset on otettava asianmukaisesti huomioon.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta ja laimentamisesta ennen sen antamista.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (vain kun kyse on ennen hematologista kantasolusiirtoa edeltävästä hoidosta) ja imetys (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Melfalaani voi aiheuttaa paikallisia kudolvaurioita. Jos ekstravasaatiota tapahtuu, melfalaania ei saa antaa suorana injektiona perifeeriseen suoneen (ks. kohta 4.2).

Phelinunia on käytettävä varoen potilailla, jotka ovat saaneet hiljattain sädehoitoa tai kemoterapiaa, tavallista suuremman luuydintoksisuuden vuoksi.

Maksan veno-okklusiivinen tauti on vakava komplikaatio, joka voi kehittyä melfalaanihoidon aikana.

Sen riski voi olla muita suurempi potilailla, jotka ovat saaneet vähintään kolme jaksoa kemoterapiaa ennen sädehoitoa, tai ennen esisolusiirtoa (ks. kohta 4.8).

#### Seuranta

Koska melfalaani on potentti myelosuppressiivinen aine, on tärkeää, että veriarvoja seurataan huolellisesti, jotta vältetään liiallisen myelosuppression mahdollisuus ja korjaantumattoman luuydinaplasian tai korjaantumattoman luuytimen vajaatoiminnan riski.

Sytopenia voi pahentua entisestään hoidon lopettamisen jälkeen. Sen vuoksi hoito on keskeytettävä tilapäisesti heti leukosyyttien määrän huomattavasta pienenemisestä kertovien ensimmäisten merkkien tai vakavan trombositopenian ilmaantuessa.

On suositeltavaa varmistaa potilaan riittävä nesteytys ja pakotettu diureesi ja aloittaa bakteri-, sieni- ja virusinfektioita ehkäisevä infektiolääkitys. Verivalmisteiden antamista on syytä harkita tarpeen mukaan. Suuria annoksia Phelinunia saavien potilaiden yleistilaa ja munuaisten tilaa on seurattava.

Ripulin, oksentelun ja suutulehduksen ilmaantuminen ovat merkkejä annosta rajoittavasta toksisuudesta potilailla, jotka saavat suuria suonensisäisiä annoksia Phelinunia autologisen luuydinsiirron yhteydessä. Syklofosamidilla annettava esihoito vaikuttaa lieventävän suurten Phelinun-annosten aiheuttamien maha-suolikanavan vaurioiden vakavuutta. Tarkempia tietoja löytyy kirjallisuudesta.

#### Perimää vaurioittavat vaikutukset

Melfalaani on eläimillä mutageeninen, ja lääkevalmisteella hoidetuilla potilailla on todettu kromosomipoiikkeavuuksia.

## Syöpää aiheuttavat vaikutukset

*Akuutti myeloinen leukemia (AML) ja myelodysplastiset oireyhtymät (MDS).*

Melfalaanin on ilmoitettu aiheuttavan leukemiaa (akuutti leukemia ja myelodysplastiset oireyhtymät). Akuutin leukemian puhkeamisesta on ilmoitettu, kun melfalaanilla on hoidettu amyloidoosin, pahanlaatuisen melanooman, multippelin myelooman, makroglobulinemian, kylmäagglutinaatio-oireyhtymän ja munasarjasyövän kaltaisia sairauksia.

Leukemian riskiä on punnittava mahdolliseen hoidolliseen hyötyyn nähden, kun harkitaan melfalaanin käyttöä, etenkin jos sitä olisi määrä käyttää talidomidin tai lenalidomidin ja prednisonin kanssa, koska on todettu, että nämä yhdistelmät suurentavat leukemian riskiä. Lääkärin on tutkittava potilaat ennen hoitoa sekä hoidon aikana ja sen jälkeen tavanomaisin tarkastuksin, jotta syöpä voidaan havaita mahdollisimman varhain ja aloittaa sen hoito tarvittaessa.

### *Kiinteät kasvaimet*

Alkyloivien aineiden käyttö on liitetty sekundaarisyövän kehittymiseen. Etenkin melfalaanin käyttö yhdistelmänä lenalidomidin ja prednisonin kanssa ja jossain määrin myös yhdistelmänä talidomidin ja prednisonin kanssa on liitetty kiinteistä kasvaimista koostuvan sekundaarisyövän todennäköisyyden kasvamiseen iäkkäillä potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma.

### Tromboemboliset komplikaatiot

Melfalaanin käyttö yhdistelmänä lenalidomidin ja prednisonin tai talidomidin taikka deksametasonin kanssa on liitetty tromboembolisten komplikaatioiden riskin kasvamiseen.

Antitromboottisia profylaktisia toimenpiteitä on syytä harkita eritoten potilailla, joilla tromboosin riskitekijöitä on tavallista enemmän (ks. kohta 4.2 ja 4.8).

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on seurattava tiiviisti, sillä luuydinsuppressio voi olla heillä voimakas.

Melfalaanin puhdistuma voi pienentyä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, joilla voi olla myös ureeminen luuydinsuppressio. Annoksen pienentäminen voi olla tarpeen, ja näitä potilaita on seurattava tarkkaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Pediatriset potilaat

Allogeenista hematopoeettista kantasolusiirtoa edeltävän melfalaanihoidon turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden akuuttia myelooista leukemiaa sairastavien lasten hoidossa ei ole vahvistettu, koska turvallisuutta ja kokonaiselossaoloa koskevia tietoja ei ilmoiteta erikseen tästä ikäryhmästä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Osana ennen allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirron esihoitoa annetun melfalaanin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiailla akuuttia lymfoblastista leukemiaa sairastavilla lapsilla ei ole vahvistettu.

Melfalaania ei saa käyttää yli 12-vuotiailla akuuttia myelooista leukemiaa sairastavilla nuorilla allogeenista kantasolusiirtoa edeltävänä esihoitona siirtoon liittyvän kuolleisuuden lisääntymisen vuoksi (ks. kohta 5.1).

### Etanoli

Phelinun 50 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,4 grammaa alkoholia (etanolia) yhdessä liuotinpullossa. Tämä määrä on yhtä kuin 42 mg/ml (0,42 % w/v). Tässä lääkkeessä oleva määrä, 10 ml, vastaa 10 ml:aa olutta tai 4 ml:aa viiniä.

Phelinun 200 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,6 grammaa alkoholia (etanolia) yhdessä liuotinpullossa. Tämä määrä on yhtä kuin 42 mg/ml (0,42 % w/v). Tässä lääkkeessä oleva määrä, 40 ml, vastaa 40 ml:aa olutta tai 17 ml:aa viiniä.

Vertailun vuoksi voidaan todeta, että jos aikuinen juo lasin viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg / 100 ml.

Jos tätä lääkettä annetaan samanaikaisesti propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, etanolin määrä voi kumuloidua ja aiheuttaa haittavaikutuksia etenkin pienillä lapsilla, joiden metabolinen kapasiteetti on vielä vähäinen tai kehittymätön.

#### *Aikuiset*

Kun 70 kg painavalle aikuiselle annetaan tätä lääkettä annos, jonka suuruus on 200 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti, aikuinen altistuu 40 mg:lle etanolia painokiloa kohti. Tällöin veren alkoholipitoisuus voi suurentua noin 6,67 mg:aan / 100 ml.

Tässä lääkkeessä olevan alkoholin määrällä ei todennäköisesti ole vaikutusta aikuisiin.

#### *Lapset ja nuoret*

Kun 8-vuotiaalle lapselle, joka painaa 30 kg, annetaan tätä lääkettä annos, jonka suuruus on 240 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti, lapsi altistuu 76,8 mg:lle etanolia painokiloa kohti. Tällöin veren alkoholipitoisuus voi suurentua noin 12,8 mg:aan / 100 ml.

Kun 12-vuotiaalle nuorelle, joka painaa 40 kg, annetaan tätä lääkettä annos, jonka suuruus on 240 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti, nuori altistuu 110 mg:lle etanolia painokiloa kohti. Tällöin veren alkoholipitoisuus voi suurentua noin 18,3 mg:aan / 100 ml.

Tässä valmisteessa oleva alkoholi todennäköisesti vaikuttaa lapsiin ja nuoriin. Vaikutukset voivat ilmetä uneliaisuutena ja käyttäytymisen muutoksina. Alkoholi voi vaikuttaa myös lasten ja nuorten keskittymiskykyyn ja fyysisesti aktiiviseen toimintaan osallistumiseen.

Tämä on otettava huomioon, kun valmistetta on tarkoitus antaa lapsille ja nuorille sekä korkean riskin ryhmille, kuten potilaille, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

#### *Propyleeniglykoli*

##### Phelinun 50 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 6,2 g propyleeniglykolia 10 ml:ssä liuotinta. Tämä määrä on yhtä kuin 0,62 g/ml.

##### Phelinun 200 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 24,9 g propyleeniglykolia 40 ml:ssä liuotinta. Tämä määrä on yhtä kuin 0,62 g/ml.

Tämän lääkevalmisteen antaminen samanaikaisesti jonkin alkoholidehydrogenaasin substraatin, kuten etanolin, kanssa voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia alle 5-vuotiaille lapsille.

Vaikka propyleeniglykolin ei ole osoitettu aiheuttavan lisääntymis- tai kehitystoksisuutta eläimille tai ihmisille, se voi kulkeutua sikiöön, ja sitä on löydetty myös rintamaidosta. Sen vuoksi on arvioitava tapauskohtaisesti, voidaanko propyleeniglykolia antaa raskaana oleville tai imettäville potilaille.

Lääketieteellinen seuranta on tarpeen potilaille, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt, koska on ilmoitettu erilaisia propyleeniglykoliin liittyviä haittatapahtumia, joita ovat esimerkiksi munuaisten toimintahäiriö (akuutti munuaistiehyiden kuolio), akuutti munuaisten vajaatoiminta ja maksan toimintahäiriö.

Propyleeniglykolin suurista annoksista tai pitkäaikaisesta käytöstä on ilmoitettu erilaisia haittatapahtumia, joita ovat esimerkiksi hyperosmolaliteetti, laktinen asidoosi, munuaisten toimintahäiriö (akuutti munuaistiehyiden kuolio), akuutti munuaisten vajaatoiminta, sydäntoksisuus (rytmihäiriöt, hypotensio), keskushermoston häiriöt (masennus, kooma, kouristuskohtaukset),

hengityslama, hengenahdistus, maksan toimintahäiriö, hemolyyttinen reaktio (intravaskulaarinen hemolyyysi) ja hemoglobiuria, tai monielinvaurio.

Yleensä haittavaikutukset häviävät propyleeniglykolista vieroittumisen jälkeen, vakavammissa tapauksissa hemodialyysin jälkeen.

Lääketeollinen seuranta on tarpeen.

#### Natrium

Phelinun 50 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) ampullia kohden eli se on käytännössä natriumiton.

Phelinun 200 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 62,52 mg natriumia ampullia kohden, joka vastaa kolmea prosenttia WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Nalidiksiinihappo

Kun lapsille on annettu suuria Phelinun-annoksia laskimoon yhdessä nalidiksiinihapon kanssa, se on johtanut hemorragisen enterokoliitin kehittymiseen, ja myös kuolemantapauksia on ollut.

#### Busulfaani

Pediatristen potilaiden osalta busulfaani-melfalaani-hoidosta on ilmoitettu, että melfalaanin antaminen alle 24 tunnin kuluttua viimeisestä suun kautta otetusta busulfaaniannoksesta voi vaikuttaa toksisuuden kehittymiseen.

#### Siklosporiini

Luuydinsiirtopotilailla, joille annettiin esihoidona suuriannoksista melfalaania laskimoon ja jotka saivat myöhemmin siklosporiinia kääntheishyljintäsairauden estämiseksi, on kuvattu esiintyneen munuaisten vajaatoimintaa.

#### Heikennetyt elävät rokotteet

Kirjallisuudessa on kuvattu mahdollisesti kuolemaan johtavan yleissairauden riskiä. Tämä riski on muita suurempi potilailla, joiden perussairaus aiheuttaa immunosuppressiota. Siksi on käytettävä inaktivoituja rokotteita, mikäli niitä on saatavilla (poliomyeliitti).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Kuten kaikkien sytotoksisten hoitojen yhteydessä, melfalaania saavien mies- ja naispotilaiden on käytettävä tehokasta ja luotettavaa ehkäisyä kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisestä.

#### Raskaus

Melfalaanin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja tai niitä on vain vähän. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisiin kohdistuvaa riskiä ei tunneta, mutta on mahdollista, että melfalaani voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia sillä hoidettujen potilaiden jälkeläisille, koska sillä on mutageenisia ominaisuuksia ja koska se on rakenteellisesti samankaltainen kuin tunnetut teratogeeniset yhdisteet.

Aina kun mahdollista, melfalaanin käyttöä syöpälääkkeenä on vältettävä raskauden ja etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Jokaisen potilaan kohdalla on arvioitava, ylittääkö hoidosta koituva hyöty mahdollisen sikiöön kohdistuvan riskin.

Hematopoeettinen kantasolusiirto on vasta-aiheinen raskaana olevilla naisilla. Näin ollen melfalaani on vasta-aiheinen raskauden aikana tässä käyttöaiheessa (ks. kohta 4.3).

#### Imetys



Ei tiedetä, erittyvätkö melfalaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Mutageenisten ominaisuuksiensa vuoksi melfalaani on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Melfalaani suppressoi premenopausaalisisessa vaiheessa olevien naisten munasarjojen toimintaa. Sen vuoksi kuukautiset jäävät pois huomattavalla osalla potilaista.

Eläinkokeista on saatu näyttöä siitä, että melfalaanilla voi olla spermatogeneesiin kohdistuva haitallinen vaikutus (ks. kohta 5.3). On siis mahdollista, että melfalaani voi aiheuttaa väliaikaista tai pysyvää steriliteettiä miespotilaille. Siemennesteen pakastaminen ennen hoitoa on suositeltavaa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Melfalaanilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. On todennäköistä, että tietyt melfalaanin haittavaikutukset, kuten pahoinvointi ja oksentelu, vaikuttavat näihin kykyihin. Tämä lääkevalmiste sisältää myös alkoholia, joka todennäköisesti vaikuttaa lapsiin ja nuoriin (ks. kohta 4.4).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat hematologinen ja maha-suolikanavaan kohdistuva toksisuus sekä immuunijärjestelmän häiriöt, joiden katsotaan olevan odotuksenmukaisia seurauksia myelosuppressiosta. Infektioiden sekä akuutin ja kroonisen käänteishyljintäsairauden ilmoitettiin olleen tärkeimpiä kuolleisuuden ja sairastavuuden syitä allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron yhteydessä. Myös luuytimen toimintahäiriöitä, suutulehdusta, limakalvotulehdusta, maha-suolikanavan verenvuotoa, ripulia, pahoinvointia, oksentelua, kuukautisten poisjäämistä, munasarjojen toimintahäiriöitä sekä ennenaikaista menopausia ilmoitettiin yleisesti.

#### Taulukko haittavaikutuksista

Tässä kohdassa kuvatut haittavaikutukset on koottu muita melfalaania sisältäviä valmisteita koskevista sekä julkaistusta kirjallisuudesta ja EudraVigilance-tietokannasta saaduista tiedoista, jotka liittyivät melfalaanin käyttöön osana yhdistelmähoitoja allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron yhteydessä. Jäljempänä oleva taulukko sisältää haittavaikutukset, joista on ilmoitettu vähintään kahdelta potilaalta, lukuun ottamatta Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, jotka ilmaantuivat vain yhdelle potilaalle.

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRAn elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
<b>Infektiot</b>	Yleinen	Infektio
	Melko harvinainen	Septinen sokki
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)</b>	Melko harvinainen	Sekundaarisyoöpä, sekundaarinen akuutti myeloidileukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä
<b>Veri ja imukudos</b>	Hyvin yleinen	Myelosuppressio, joka aiheuttaa neutropeniaa, trombosytopeniaa ja anemiaa
	Melko harvinainen	Tromboottinen mikroangiopatia
	Harvinainen	Hemolyyttinen anemia

<b>MedDRAn elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Hyvin yleinen	Akuutti käänneishyljintäsairaus, krooninen käänneishyljintäsairaus
	Harvinainen	Yliherkkyys (urtikaria, edeema, ihottumat ja anafylaktinen sokki)
	Tuntematon	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
<b>Hermosto</b>	Melko harvinainen	Kallonsisäinen verenvuoto
<b>Sydän</b>	Harvinainen	Sydämenpysähdys
	Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta, sydänlihassairaus, perikardiumeffuusio
<b>Verisuonisto</b>	Tuntematon	Verenvuoto, syvä laskimotukos ja keuhkoembolia
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkofibroosi, idiopaattinen keuhkokuume -oireyhtymä, keuhkoverenvuoto, hengitysvajaus, akuutti hengitysvajausoireyhtymä, keuhkotulehdus
	Tuntematon	Keuhkoverenpainetauti
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Yleinen	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suutulehdus, maha-suolikanavan verenvuoto
<b>Maksa ja sappi</b>	Melko harvinainen	Hepatotoksisuus, maksan veno-okklusiivinen tauti
	Harvinainen	Epänormaali tulos maksan toimintakokeessa, keltatauti
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Hyvin yleinen	Hiustenlähtö suuren annoksen jälkeen
	Yleinen	Hiustenlähtö tavanomaisen annoksen jälkeen
	Melko harvinainen	Makulopapulaarinen ihottuma, hiustenlähtö
	Harvinainen	Kutina
	Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	Melko harvinainen	Akuutti munuaisvaurio, munuaisten vajaatoiminta
	Tuntematon	Hemorraginen kystiitti, nefrootinen oireyhtymä
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Yleinen	Amenorrea, munasarjojen vajaatoiminta, munasarjojen toimintahäiriöt, ennenaikaiset vaihdevuodet, siittiöiden puuttuminen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Yleinen	Limakalvotulehdus, monielinvaurio-oireyhtymä, kuume
	Melko harvinainen	Kuumotus, parestesia
<b>Tutkimukset</b>	Tuntematon	Veren kreatiniiniarvon suureneminen

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Vaikka infektiot ja käänneishyljintäsairaus eivät liitykään suoraan melfalaaniin, ne olivat sairastavuuden ja kuolleisuuden tärkeimmät syyt eritoten allogeenisen siirron yhteydessä.

#### Infektiot

Kaikilla kohdepopulaation potilailla on infektiot riski immuunivajauksen vuoksi. Melfalaani aiheuttaa myelosuppressiota ja immunosuppressiivisia vaikutuksia, ja ne voivat edistää infektioiden kehittymistä. Vakavimmat infektiot voivat johtaa kuolemaan. Ehkäisytoimista, kuten anti-infektiivisten lääkkeiden antamisesta, voi olla hyötyä.

### Käänteishyljintäsairaus

Käänteishyljintäsairaus on hyvin yleinen komplikaatio allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron yhteydessä. Jopa 60 prosentille potilaista kehittyy akuutti ja/tai krooninen käänteishyljintäsairaus. Käänteishyljintäsairauden vakavuus voi vaihdella; se voi olla lievä tai sairauden vakavimmissa ilmenemismuodoissa johtaa kuolemaan. Käänteishyljintäsairauden ilmaantumista voidaan ehkäistä antamalla immunosuppressiivista hoitoa hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen estohoitona.

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Kirjallisuudesta saatujen turvallisuusraporttien perusteella pediatriiset potilaat vaikuttavat olevan aikuisia alttiimpia hengityselimiin liittyvien komplikaatioiden kehittymiselle. Etenkin kuolemaan johtavia hengityselinkomplikaatioita ilmoitettiin enemmän alle 2-vuotiailta lapsilta kuin sitä vanhemmilta lapsilta ja nuorilta.

### Ruoansulatuselimistö

Kirjallisuudesta saatujen turvallisuusraporttien perusteella pediatriiset potilaat vaikuttavat olevan muita alttiimpia ruoansulatuselimistöön liittyvien komplikaatioiden kehittymiselle.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet ja merkit

Maha-suolikanavaan kohdistuvat vaikutukset, myös pahoinvointi ja oksentelu, ovat todennäköisimpiä merkkejä akuutista suonensisäisestä yliannostuksesta. Myös maha-suolikanavan limakalvoihin kohdistuvia vaurioita voi aiheutua. Suonensisäisen yliannostuksen jälkeen on ilmoitettu esiintyvän ripulia, johon liittyy toisinaan verenvuotoa. Tärkein toksinen vaikutus on luuydinsuppressio, joka johtaa anemiaan, neutropeniaan ja trombosytopeniaan.

### Hoito

Erityistä vasta-ainetta ei ole. Veren kuvaa on seurattava tarkasti vähintään neljän viikon ajan yliannostuksen jälkeen, kunnes paraneminen näkyy veriarvoissa.

Yliannostukseen on annettava oireenmukaista hoitoa, johon voi sisältyä verensiirto ja antibioottihoito. Tarvittaessa tulee antaa hematopoieettisia kasvutekijöitä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet ja immuunivasteen muuntajat, antineoplastiset lääkeaineet, alkyloivat aineet, typpisiinappikaasuanalogit, ATC-koodi: L01AA03.

## Vaikutusmekanismi

Melfalaani on kaksitoiminen alkyloiva aine, joka estää DNA:n jakautumisen ja kahdentumisen. Kummastakin bis-2-kloorietyyliryhmästä muodostuvat hiiliyhdisteet mahdollistavat alkylaation muodostamalla kovalentin sidoksen guaniinin 7-typen kanssa, jolloin kahden DNA-juosteen välille muodostuu ristikidos ja solun kahdentuminen estyy.

## Kliininen turvallisuus ja teho

Phelinunin turvallisuus ja teho muiden sytotoksisten lääkevalmisteiden kanssa käytettynä on dokumentoitu kirjallisuuskatsauksen perusteella. Kaiken kaikkiaan tutkimuksissa on raportoitu tehoa koskevista tuloksista 3 096 potilaalta, joista 607 osallistui tutkimuksiin, joista on raportoitu ainoastaan pediatrisia potilaita (alle 18-vuotiaita) koskevia tuloksia. Näiden tutkimusten päätetapahtumia olivat kokonaisuessaolo, tauditon elossaoloaika (DFS), päätetapahtumaton elossaoloaika (EFS) ja relapsiin liittymätön kuolleisuus. Jäljempänä on aikuis- ja lapsipotilaiden mukaan jaoteltu yhteenveto julkaistujen kliinisten tutkimusten tuloksista, jotka tukevat melfalaanin tehoa.

## Aikuiset

### *Baron ym., 2015*

Tässä European Group for Blood and Marrow Transplantation -yhteisön akuutin leukemian työryhmän tekemässä tutkimuksessa vertailtiin tuloksia kohortissa, jossa oli 394 akuuttia myelooista leukemiaa sairastavaa potilasta. He saivat sisarukselta peräisin olevan hematopoeettisen kantasolusiirteen fludarabiini-busulfaanihoidon (n=218) tai fludarabiini-melfalaanihoidon (n=176) jälkeen. Busulfaaniannos oli 7,1–8,9 mg/kg [suun kautta] tai 6,0–6,9 mg/kg [laskimoon]. Melfalaaniannos oli 130–150 mg/m<sup>2</sup>. Kumpaakin pidetään kevennettynä esihoitona.

AML-potilailla uusiutumisen riski kahden vuoden kohdalla pieneni tilastollisesti merkitsevästi fludarabiini-melfalaanihoidolla (FM) fludarabiini-busulfaanihoitoon (FB) verrattuna (FM 20 %, FB 30 %; p=0,007). Tämä vahvistettiin monimuuttuja-analyysissä (riskisuhde 0,5, 95 prosentin luottamusväli 0,3–0,8, p=0,01).

### *Kawamura ym., 2017*

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa, joka tehtiin Japanissa, vertailtiin siirron tuloksia vähintään 50-vuotiailla AML-, ALL- tai MDS-potilailla fludarabiinin ja melfalaanin yhdistelmällä (140 mg/m<sup>2</sup> i.v.) (FM, n=423), fludarabiinilla ja keskisuurilla busulfaaniannoksilla (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n=463) sekä fludarabiinilla ja suurehkoilla busulfaaniannoksilla (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n=721) annetun hoidon jälkeen. FM- ja FB2-hoitoja pidetään kevennettynä esihoitona ja FB4-hoitoa pidetään myeloablatiivisena esihoitona. AML-/ALL-/MDS-potilailla uusiutumisen riski kolmen vuoden kohdalla pieneni tilastollisesti merkitsevästi fludarabiini-melfalaanihoidolla fludarabiini-busulfaanihoitoon (FB2) verrattuna (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; p=0,0027). Tämä vahvistettiin monimuuttuja-analyysissä (riskisuhde 0,56, 95 prosentin luottamusväli 0,42–0,74, p=0,001).

### *Eom ym., 2013*

Tässä Etelä-Koreassa tehdyssä tapaus-verrokkitutkimuksessa, jossa tarkasteltiin suuririskisiä ALL-potilaita ensimmäisen tai toisen täydellisen remission jälkeen, vertailtiin tuloksia kevennetyn esihoiton (melfalaani 140 mg/m<sup>2</sup> ja fludarabiini 150 mg/m<sup>2</sup>; n=60) tai myeloablatiivisen esihoiton (TBI 13,2 Gy + syklofosfamidi 120 mg/kg; n=120) jälkeen allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirron yhteydessä. Viiden vuoden elossaolo-osuus fludarabiini-melfalaanihoitoa saaneilla oli 54,5 prosenttia. Suuririskisten ALL-potilaiden viiden vuoden elossaolo-osuudessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa fludarabiini-melfalaaniyhdistelmän ja TBI-syklofosfamidiyhdistelmän välillä huolimatta siitä, että kevennettyä esihoitoa saaneet potilaat olivat vanhempia tai että heillä oli enemmän muita sairauksia, joiden vuoksi heille ei voitu antaa myeloablatiivista esihoitoa.

## Pediatriset potilaat

### *Pahanlaatuiset verisairaudet*

Muiden sytotoksisten lääkevalmisteiden kanssa ennen allogeenista hematopoieettista kantasolusiirtoa annetun Phelinunin turvallisuus ja teho pediatriisilla potilailla, joilla oli pahanlaatuisia verisairauksia, myös AML:ää ja MDS:ää, osoitettiin kolmessa retrospektiivisessä tutkimuksessa.

#### *Lucchini ym. 2017*

Tässä European Group for Blood and Marrow Transplantation -yhteisön akuutin leukemian työryhmän tekemässä tutkimuksessa vertailtiin tuloksia lapsilla (ikä > 2 – <18 vuotta), jotka olivat saamassa ensimmäisen allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen sisarukselta tai luovuttajalta, joka ei ollut sukulainen, akuutin myeloisen leukemian yhteydessä ensimmäisen täydellisen remission jälkeen, kun he olivat saaneet esihoitona busulfaani-syklofosfamidi-melfalaaniyhdistelmää (140 mg/m<sup>2</sup>) (n=133), busulfaani-syklofosfamidiyhdistelmää (n=389) tai TBI-syklofosfamidiyhdistelmää (n=109). Kaikkia näitä yhdistelmiä pidetään myeloablatiivisina esihoitoina.

Viiden vuoden elossaolo-osuudessa oli tilastollisesti merkitsevä ero busulfaani-syklofosfamidi-melfalaaniyhdistelmän (BuSyMel) vs. TBI-syklofosfamidi (TBISy) ja busulfaani-syklofosfamidiyhdistelmän (BuSy) välillä: (BuSyMel 14,7 %, TBISy 30 %, BuSy 31,5 %; p<0,01), ja se vahvistettiin monimuuttuja-analyysissä (ristitulosuhde 0,44, 95 prosentin luottamusväli 0,25–0,80; p<0,01).

Elossaolo-osuus ja relapsiin liittymätön kuolleisuus viiden vuoden kohdalla olivat BuSyMel-yhdistelmää saaneiden osalta 76,6 % ja 10,8 %. Monimuuttuja-analyysissä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä elossaolo-osuudessa tai relapsiin liittymättömässä kuolleisuudessa viiden vuoden kohdalla.

#### *Locatelli ym., 2015*

Tämän retrospektiivisen tutkimuksen teki AIEOP-ryhmä, ja siinä analysoitiin tulokset 143 lapselta. Mukana oli myös 39 iältään 0–1-vuotiasta ja 17 iältään 1–2-vuotiasta potilasta, joille tehtiin allogeeninen hematopoieettinen kantasolusiirto remission vakauttamiseksi sen jälkeen, kun akuutin myeloisen leukemian hoidossa oli saavutettu ensimmäinen täydellinen remissio. Esihoitona annettiin busulfaania, syklofosfamidia ja melfalaania (140 mg/m<sup>2</sup>).

Eri ikäkategorioiden (<1-vuotiaat, 1–2-vuotiaat, 2–10-vuotiaat, >10-vuotiaat) alaryhmäanalyysissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa taudittomassa elossaoloajassa kahdeksan vuoden kohdalla. Iän sekä kokonaiselossaolo-päätetapahtuman ja siirtoon liittyvä kuolleisuus -päätetapahtuman välisen yhteyden analyysia ei raportoitu.

#### *Strahm ym., 2011*

Tässä lapsuusiän MDS:n eurooppalaisen työryhmän tekemässä retrospektiivisessä tutkimuksessa analysoitiin 97 MDS:ää sairastavaa lasta, joita hoidettiin allogeenisella hematopoieettisella kantasolusiirrolla BuSyMel-esihoidon (melfalaania kerta-annos 140 mg/m<sup>2</sup>) jälkeen. Kokonaiselossaolo-osuus oli 63 prosenttia, päätetapahtumaton elossaolo-osuus oli 59 prosenttia ja uusiutumisen osuus oli 21 % viiden vuoden kohdalla.

Lucchinin ja muiden tutkimuksessa (2017) ei ollut alle 2-vuotiaita lapsia, ja Locatellin ja muiden tutkimuksessa (2015) ei kuvattu kokonaiselossaolo-osuutta, turvallisuustietoja ja siirtoon liittyvää kuolleisuutta erikseen tässä ikäryhmässä. Lisäksi Sauerin ja muiden tutkimuksessa (2019), jossa arvioitiin BuSyMel-hoitoa AML:ää sairastavilla lapsipotilailla, siirtoon liittyvä kuolleisuus korreloi iän kanssa: alle 12-vuotiailla lapsilla se oli 9 prosenttia ja sitä vanhemmilla lapsilla ja nuorilla 31 prosenttia. Näin ollen melfalaanin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden AML:ää sairastavien lasten hoidossa ei ole vahvistettu, eikä sitä tule käyttää yli 12-vuotiaiden AML:ää sairastavien nuorten hoidossa (ks. kohta 4.4).

### *Muut kuin pahanlaatuiset verisairaudet*

Kymmenessä tutkimuksessa arvioitiin Phelinunin turvallisuutta ja tehoa muiden sytotoksisten lääkevalmisteiden kanssa ennen allogeenista hematopoieettista kantasolusiirtoa annettuna yhteensä 504 potilaalla (mukana myös pediatria potilaita, joiden ikä oli 2 kk – 18 vuotta), joilla oli muita kuin pahanlaatuisia verisairauksia, esimerkiksi talasemia, sirppisolutauti, hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH) ja X-kromosomaalinen lymfoproliferatiivinen sairaus, yhdistetty immuunivajavuus ja yleinen vaihteleva immuunipuutos, vaikea SCID-oireyhtymä, non-Fanconi-anemia, luuytimen vajaatoimintahäiriöitä ja metabolisia häiriöitä.

Useimmissa tutkimuksissa kevennettynä esihoidtona käytettiin alemtutsumabin, fludarabiinin ja melfalaanin yhdistelmää annoksella 140 mg/m<sup>2</sup>. Laajimman tutkimuksen tekivät Marsh ja muut (2015).

### *Marsh ym. 2015*

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa tarkasteltiin allogeenista hematopoieettista kantasolusiirtoa muissa kuin pahanlaatuisissa verisairauksissa. Tutkimuksessa 210 lapselle annettiin kevennettynä esihoidtona alemtutsumabin, fludarabiinin ja melfalaanin yhdistelmää annoksella 140 mg/m<sup>2</sup>. Yhden vuoden kokonaisuudessa elossaolo-osuus oli 78 prosenttia ja kolmen vuoden elossaolo-osuus oli 69 prosenttia. Niillä potilailla, jotka saivat siirteen HLA-yhteensopivalta sukulaisuovuttajalta, kolmen vuoden päätapahtumaton elossaolo-osuus oli 84 prosenttia. Potilailla, jotka saivat siirteen yhteensopivalta luovuttajalta, joka ei ollut sukulainen, tämä luku oli 64 prosenttia. Niillä potilailla, jotka saivat siirteen yhden alleelin osalta yhteensopimattomalta luovuttajalta, luku oli 57 prosenttia, ja niillä, jotka saivat siirteen kahden alleelin osalta yhteensopimattomalta luovuttajalta, luku oli 14 prosenttia (P < .001). Viidelle potilaalle siirto piti tehdä uudelleen kantasolusiirteen häviämisen vuoksi.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otetun melfalaanin imeytyminen vaihtelee suuresti sekä sen ajan perusteella, jolloin lääkevalmiste on havaittavissa plasmassa ensimmäisen kerran, että plasman huippupitoisuuden perusteella.

Melfalaanin absoluuttista biologista hyötyosuutta käsittelevissä tutkimuksissa keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus vaihteli 56–85 prosentin välillä.

Imeytymisen vaihtelu, joka liittyy myeloablatiiviseen hoitoon, voidaan välttää antamalla lääkevalmiste laskimoon.

### Jakautuminen

Melfalaani jakautuu useimpiin kehon kudoksiin. Se sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin; ilmoitettu sitoutuminen vaihtelee 69–78 prosentin välillä. On näyttöä siitä, että proteiineihin sitoutuminen on lineaarista niillä plasmapitoisuuksilla, jotka yleensä saavutetaan vakioannoksilla, mutta sitoutuminen voi muuttua pitoisuudesta riippuvaksi niillä pitoisuuksilla, joita tavataan suuriannoshoidossa. Seerumin albumiini on tärkein sitova proteiini: sen osuus sitoutumisesta on 55–60 prosenttia, ja 20 prosenttia sitoutuu happamaan  $\alpha$ 1-glykoproteiiniin. Melfalaanin sitoutumista tarkastelevissa tutkimuksissa on lisäksi havaittu irreversiibeli komponentti, joka liittyy alkylaatioreaktioon plasman proteiinien kanssa.

Kun 28 potilaalle, joilla oli erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, annettiin melfalaania 70–200 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti 2–20 minuuttia kestäväenä infuusiona, keskimääräiset jakautumistilavuudet vakaassa tilassa ja keskustilassa olivat  $40,2 \pm 18,3$  litraa ja  $18,2 \pm 11,7$  litraa.

Melfalaani läpäisee veri-aivoesteen rajoitetusti. Monet tutkijat ovat ottaneet aivo-selkäydinnesteestä näytteitä, joissa ei ole ollut mitattavia määriä lääkevalmistetta. Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin suurta kerta-annosta lapsilla, aivo-selkäydinnesteessä havaittiin pieniä pitoisuuksia (~10 prosenttia plasmapitoisuudesta).

## Biotransformaatio

Tärkein metaboliareitti ihmisissä on melfalaanin kemiallinen hydrolysoituminen monohydroksimelfalaaniksi ja dihydroksimelfalaaniksi. Nämä metaboliitit ovat inaktiivisia.

*In vivo*- ja *in vitro* -tietojen mukaan spontaani hajoaminen on tärkein lääkevalmisteen puoliintumisaikaa ihmisessä määrittävä tekijä entsyymaattisen metabolian sijasta.

## Eliminaatio

Kun 15 lapselle ja 11 aikuiselle annettiin laskimoon suuri annos melfalaania (140 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti) pakotetulla diureesilla, keskimääräiset puoliintumisajat olivat  $6,5 \pm 3,6$  minuuttia (alkuvaihe) ja  $41,4 \pm 16,5$  minuuttia (terminaalinen puoliintumisaika). Kun 28 potilaalle, joilla oli erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, annettiin melfalaania 70–200 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti 2–20 minuuttia kestäväenä infuusiona, keskimääräiset puoliintumisajat olivat  $8,8 \pm 6,6$  minuuttia (alkuvaihe) ja  $73,1 \pm 45,9$  minuuttia (terminaalinen puoliintumisaika). Keskimääräinen puhdistuma oli  $564,6 \pm 159,1$  ml/min.

## Erityisryhmät

### Munuaisten vajaatoiminta

Melfalaanin puhdistuma voi pienentyä munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Läkkäät potilaat

Iän ja melfalaanin puhdistuman tai melfalaanin terminaalisen puoliintumisajan välillä ei ole osoitettu korrelaatiota (ks. kohta 4.2).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Perimää vaurioittavat vaikutukset

Melfalaanilla on todettu mutageeninen vaikutus *Salmonella typhimurium* -bakteereihin. Melfalaani aiheutti kromosomipoikkeavuuksia *in vitro* (nisäkässolut) ja *in vivo* (jyrsijät). Kliinisiä tietoja melfalaanin mahdollisesta myrkyllisyydestä on kohdissa 4.4 ja 4.6.

### Syöpää aiheuttavat vaikutukset

Melfalaanin, kuten muidenkin alkyloivien aineiden, on ilmoitettu aiheuttavan leukemiaa. Akuutin leukemian puhkeamisesta on ilmoitettu, kun melfalaanilla on hoidettu amyloidoosin, pahanlaatuisen melanooman, multippelin myelooman, makroglobulinemian, kylmäagglutinaatio-oireyhtymän ja munasarjasyövän kaltaisia sairauksia.

Kun harkitaan melfalaanin käyttöä, sen mahdollista hoidollista hyötyä on punnittava mahdollisesti ilmaantuviin riskeihin nähden.

### Lisääntymistoksisuus ja hedelmällisyys

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa on todettu, että melfalaani oli teratogeeninen rotille kerta-annokselle altistamisen jälkeen. Toistuvan annon lisääntymistoksisuustutkimuksissa melfalaani oli emoille myrkyllinen ja aiheutti synnynnäisiä epämuodostumia.

Urosrotille annettu kerta-annos melfalaania aiheutti sytotoksisuutta ja kromosomipoikkeavuuksia siittiösoluissa. Naarashiirillä todettiin, että poikasten määrä poikuetta kohti pieneni. Toipumisen jälkeen poikasten määrä poikuetta pieneni myös ajan myötä, mikä liittyi siihen, että munasolujen määrä väheni.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kuiva-aine

Kloorivetyhappo (pH:n säätö)  
Povidoni

#### Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi  
Propyleeniglykoli  
Etanoli  
Natriumsitraatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Phelinun ei ole yhteensopiva glukoosia sisältävien infuusionesteiden kanssa. Sen kanssa suositellaan käytettävän vain natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävää injektioainetta.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa toisten lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kestoaika

#### Phelinun 50 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

*Avaamaton ampulli*  
3 vuotta.

#### Phelinun 200 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

*Avaamaton ampulli*  
30 kuukautta.

#### Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen

Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen valmisteiden kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 1 h 30 minuuttia 25 °C:n lämpötilassa. Kokonaisaika, joka alkaa käyttövalmiiksi saattamisesta ja laimentamisesta ja päättyy siihen, kun infuusio on annettu, saa siis olla enintään 1 h 30 min.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttövalmiiksi saatettua liuosta ei saa säilyttää kylmässä, koska se aiheuttaa sakkautumista.

### 6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Älä säilytä kylmässä.  
Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatetun ja laimennetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

#### Kuiva-aine

Tyyppi I lasinen ampulli, jossa on pinnoitettu klooributylikumitulppa ja alumiininen repäisyseinä.



## Liuotin

Tyypin I lasinen ampulli, jossa on pinnoitettu klooributyylimuovipulppu ja alumiininen repäisysinetti.

Pakkauskoko: yksi ampulli, joka sisältää 50 tai 200 mg melfalaania, ja yksi ampulli, joka sisältää 10 tai 40 ml liuotinta.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### Phelinun-liuoksen valmistus

Kuiva-aine on saatettava käyttövalmiiksi välittömästi ampullin avaamisen jälkeen.

Phelinun on valmistettava alle 25 °C:n lämpötilassa lisäämällä kylmäkuivattuun kuiva-aineeseen 10 ml tai 40 ml liuotinta. Sen jälkeen liuosta on ravistettava heti voimakkaasti, kunnes saadaan kirkas liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Ellei konsentraattia anneta nopeasti tippuvassa infuusionesteessä injektioportin kautta, käyttövalmiiksi saatettua liuosta on ennen sen antamista potilaalle laimennettava lisää asianmukaisella määrällä natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävää injektionestettä, jotta saadaan lopullinen pitoisuus 0,45–4,0 mg/ml.

Phelinun-välikonsentraatin ja liuoksen säilyvyys on rajallinen, ja se on valmistettava juuri ennen sen antamista.

Enimmäisaika, joka saa kuluu käyttövalmiiksi saattamiseen ja liuoksen laimentamiseen natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävällä injektionesteellä ja infuusion päättymiseen, on 1 h 30 min.

### Käsittely ja hävittäminen

Terveydenhuollon ammattilaisten tai sairaalahenkilökunnan on noudatettava antineoplastisten aineiden turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevia menettelytapoja. Lisäksi heidän on noudatettava sytotoksisia lääkevalmisteita koskevia nykyisiä suosituksia (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ADIENNE S.r.l. S.U.  
Via Galileo Galilei, 19  
20867 Caponago (MB)  
Italia  
Puh. + 39 0240700445  
Sähköposti: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. marraskuu 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa muuttaa hyöty-riskiprofiilia merkittävästi, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Phelinun 50 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
melfalaani

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kuiva-ainetta sisältävä ampulli sisältää 50 mg melfalaania (melfalaanihydrokloridina).

Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi 10 millilitralla liuotinta, liuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Kuiva-aine: kloorivetyhappo ja povidoni

Liuotin: injektioneesteisiin käytettävä vesi, propyleeniglykoli, etanoli ja natriumsitraatti. **Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.**

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi 50 mg kuiva-ainetta sisältävä ampulli

Yksi 10 ml liuotinta sisältävä ampulli

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmiiksi saattamisen / laimentamisen jälkeen: valmiste on käytettävä välittömästi.  
**Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.**

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Älä säilytä kylmässä.  
Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1487/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Perusteet pistekirjoituksesta vapauttamiselle toimitettu.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**Kuiva-ainepullo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Phelinun 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

melfalaani

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen.

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

50 mg

**6. MUUTA**

Sytostaatti

ADIENNE S.r.l. S.U.



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**Liuotinpullo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuotin valmisteelle Phelinun 50 mg

**2. ANTOTAPA**

Vain liuottamista varten.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

10 ml

**6. MUUTA**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### Ulkopakkaus

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Phelinun 200 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
melfalaani

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kuiva-aineampulli sisältää 200 mg melfalaania (melfalaanihydrokloridina).

Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi 40 millilitralla liuotinta, liuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Kuiva-aine: kloorivetyhappo ja povidoni

Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi, propyleeniglykoli, etanoli ja natriumsitraatti. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi 200 mg kuiva-ainetta sisältävä ampulli

Yksi 40 ml liuotinta sisältävä ampulli

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

#### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmiiksi saattamisen / laimentamisen jälkeen: valmiste on käytettävä välittömästi.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Älä säilytä kylmässä.  
Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1487/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Perusteet pistekirjoituksesta vapauttamiselle toimitettu.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## **SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **Kuiva-ainepullo**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Phelinun 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
melfalaani

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen.

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kuiva-ainepullo sisältää 200 mg melfalaania (melfalaanihydrokloridina).

Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi 40 millilitralla liuotinta, liuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: kloorivetyhappo ja povidoni. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi 200 mg kuiva-ainetta sisältävä ampulli

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käyttövalmiiksi saattamisen / laimentamisen jälkeen: valmiste on käytettävä välittömästi.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Älä säilytä kylmässä.

Pidä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1487/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**Liuotinpullo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuotin valmisteelle Phelinun 200 mg

**2. ANTOTAPA**

Vain liuottamista varten.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

40 ml

**6. MUUTA**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Phelinun 50 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos melfalaani

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Phelinun on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Phelinun-valmistetta
3. Miten Phelinunia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Phelinunin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Phelinun on ja mihin sitä käytetään**

Phelinun sisältää vaikuttavana aineena melfalaania, joka kuuluu sytotoksisten eli soluille myrkyllisten lääkeaineiden (kemoterapialääkkeiden) ryhmään. Se vaikuttaa vähentämällä tiettyjen solujen määrää.

Phelinunia voidaan käyttää yksinään tai muihin lääkkeisiin yhdistettynä taikka koko kehon sädehoidon yhteydessä seuraavien sairauksien hoitoon:

- erityyppiset luuydinsyövät: multippeli myelooma, akuutti lymfoblastileukemia (toinen nimitys on akuutti lymfaattinen leukemia, ALL) ja akuutti myeloinen leukemia (AML)
- lymfooma (Hodgkinin lymfooma ja non-Hodgkin-lymfooma) – syöpä, joka vaikuttaa tiettyihin valkosoluihin eli lymfosyytteihin (ne torjuvat infektioita)
- neuroblastooma, syöpätyyppi, joka syntyy elimistön poikkeavista hermosoluista
- levinnyt munasarjasyöpä
- levinnyt rintasyöpä.

Phelinunia käytetään yhdistelmänä muiden soluille myrkyllisten lääkkeiden kanssa myös esihoitona **ennen veren kantasolujen siirtoa**, kun hoidetaan aikuisten verisyöpiä sekä lasten verisyöpiä ja muita verisairauksia.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Phelinun-valmistetta**

Jos sinulla on hoitoon liittyviä huolenaiheita, keskustele niistä lääkärin kanssa.

#### **Sinulle ei saa antaa Phelinunia,**

- jos olet allerginen melfalaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana (tämä koskee vain ennen veren kantasolujen siirtoa edeltävää hoitoa) tai imetät.

#### **Varoitukset ja varotoimet**



Jos sinulle annetaan melfalaanihoitoa, veriarvojasi seurataan huolellisesti, koska tämä lääke on voimakas soluille myrkyllinen valmiste, joka vähentää verisolujen määrää huomattavasti.

Mikäli jokin seuraavista koskee sinua, kerro siitä lääkärille ennen melfalaanihoitoa:

- jos sinulle on annettu hiljattain sädehoitoa tai syöpälääkkeitä, sillä ne usein vähentävät verisolujen määrää;
- jos sinulla on merkkejä infektiosta (kuumetta, vilunväristyksiä jne.). Melfalaanihoidon yhteydessä lääkäri voi määrätä sinulle esimerkiksi antibiootteja, sienilääkkeitä tai viruslääkkeitä infektion ehkäisemiseksi. Lääkäri voi pitää myös verivalmisteiden (esimerkiksi punasolujen ja verihiutaleiden) antamista tarpeellisena;
- jos sinulle annetaan lähiaikoina rokote tai jos sinut on rokotettu hiljattain. Tästä kertominen on tärkeää sen vuoksi, että elävät heikennetyt rokotteet (esimerkiksi poliota, tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa vastaan) voivat aiheuttaa sinulle infektion samaan aikaan kuin saat melfalaanihoitoa;
- jos sinulla on munuaisiin liittyviä ongelmia tai munuaisten vajaatoiminta (jossa munuaiset eivät toimi kunnolla). Tässä tapauksessa Phelinunin annosta on pienennettävä;
- jos sinulla on joskus ollut verisuonitukos (tromboosi). Melfalaanin käyttö yhdistelmänä lenalidomidin ja prednisonin tai talidomidin taikka deksametasonin kanssa voi suurentaa verisuonitukosten kehittymisen riskiä. Lääkäri voi päättää antaa sinulle lääkkeitä, joilla ehkäistään tukokset.

Riittävä nesteytys ja pakotettu diureesi (se, että suoneen annetaan suuri määrä nesteitä tiputuksena) on suositeltavaa, kun sinulle annetaan melfalaania.

### **Lapset ja nuoret**

Lapsille ja nuorille voi kehittyä muita todennäköisemmin vakavia hengitys- ja maha-suolikanavan komplikaatioita. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulle ilmaantuu hengitysvaikeuksia tai maha-suolikanavaan liittyviä häiriöitä.

Melfalaania ei saa käyttää esihoitona ennen veren kantasolujen siirtoa yli 12-vuotiailla nuorilla, joilla on akuutti myelooinen leukemia.

Melfalaanin turvallisuutta ja tehoa veren kantasolujen siirtoa edeltävänä esihoitona alle 2-vuotiailla lapsilla akuutin myeloosin leukemian ja akuutin lymfoblastileukemian hoidossa ei ole vahvistettu.

### **Muut lääkevalmisteet ja Phelinun**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos otat parhaillaan tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita saa ilman lääkärin määräystä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle varsinkin, jos käytät tai olet saanut jotakin seuraavista:

- muut soluille myrkylliset lääkkeet (kemoterapia)
- rokotus – kerro myös, jos sinut on rokotettu hiljattain (ks. varoitukset ja varotoimet -kohta), koska mahdollinen siitä aiheutuva yleissairaus voi johtaa kuolemaan
- nalidiksiinihappo (virustieinfektioiden hoidossa käytettävä antibiootti). Se voi aiheuttaa suolitulehduksen, joka voi johtaa lapsilla kuolemaan, jos sitä annetaan yhdessä melfalaanin kanssa
- busulfaani (käytetään tiettyntyyppisen syövän hoidossa). Lasten osalta on ilmoitettu, että melfalaanin antaminen alle 24 tunnin kuluttua viimeisestä suun kautta otetusta busulfaaniannoksesta voi edistää myrkyllisten vaikutusten kehittymistä.

Munuaisten toiminnan heikentymistä on ilmoitettu, kun käytetään siklosporiinia kääntheishyljintäsairauden estohoitona veren kantasolujen siirron jälkeen.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista.

### Raskaus

Veren kantasolujen siirto on vasta-aiheinen raskaana oleville naisille. Muissa käyttöaiheissa melfalaanihoitoa ei suositella raskauden aikana, koska se voi aiheuttaa sikiölle pysyviä vaurioita.

Jos olet jo raskaana, on tärkeää, että kerrot siitä lääkärille, ennen kuin sinulle annetaan melfalaania. Sinun on mietittävä yhdessä lääkärin kanssa, mitä riskejä ja hyötyjä melfalaanihoidosta on sinulle ja vauvallesi.

Sinun täytyy käyttää asianmukaista ehkäisyä, jotta et tule raskaaksi, kun sinulle tai kumppanillesi annetaan melfalaania. Ehkäisyä on jatkettava kuuden kuukauden ajan melfalaanihoidon päätyttyä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tämä lääke rintamaitoon. Älä imetä Phelinun-hoidon aikana.

### Hedelmällisyys

Melfalaani voi vaikuttaa munasarjoihin tai siittiöihin ja aiheuttaa hedelmättömyyttä (kyvyttömyyttä saada vauvaa).

Naisilla melfalaani voi pysäyttää ovulaation ja sen vuoksi myös kuukautiset voivat jäädä pois (amenorrea). Eläinkokeiden tulosten perusteella miehillä voi olla tavallista vähemmän elinkykyisiä siittiösoluja, tai niitä ei ole välttämättä lainkaan. Sen vuoksi miehiä kehoitetaan keskustelemaan lääkärin kanssa siemennesteen pakastamisesta ennen hoitoa.

### Miesten ja naisten ehkäisy

Melfalaania saavien miesten ja naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon ajan ja kuusi kuukautta hoidon jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua, ja sen vuoksi ajokyky tai koneidenkäyttökyky voi heikentyä. Tämä lääkevalmiste sisältää myös alkoholia, joka todennäköisesti vaikuttaa lapsiin ja nuoriin (ks. jäljempänä olevat lisätiedot).

### **Phelinun sisältää etanolia (alkoholia).**

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,4 g alkoholia (etanolia) yhdessä liuotinpullossa, joka vastaa 42 mg/ml (0,42 % w/v). Tämän lääkkeen liuotinpullossa oleva alkoholimäärä vastaa 10 ml:aa olutta tai 4 ml:aa viiniä.

### *Aikuiset*

Tässä lääkkeessä olevan alkoholin määrällä ei todennäköisesti ole vaikutusta aikuisiin.

Tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät muita lääkkeitä.

Jos olet raskaana tai imetät, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät tätä lääkettä. Katso myös raskautta koskevat tiedot edeltä.

Jos sinulla on alkoholiriippuvuus, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät tätä lääkettä.

### *Lapset ja nuoret*

Tässä valmisteessa oleva alkoholi todennäköisesti vaikuttaa lapsiin ja nuoriin. Vaikutukset voivat ilmetä uneliaisuutena ja käyttäytymisen muutoksina. Alkoholi voi vaikuttaa myös lasten ja nuorten keskittymiskykyyn ja fyysisesti aktiiviseen toimintaan osallistumiseen. Jos sinulla on epilepsia tai maksaongelmia, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät tätä lääkettä.

Tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät muita lääkkeitä.

Jos olet raskaana tai imetät, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät tätä lääkettä. Katso myös raskautta koskevat tiedot edeltä.

Jos sinulla on alkoholiriippuvuus, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät tätä lääkettä.

### **Phelinun sisältää propyleeniglykolia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 6,2 g propyleeniglykolia 10 ml:ssa liuotinta. Tämä määrä on yhtä kuin 0,62 g/ml.

Jos lapsesi on alle 5-vuotias, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin lapselle annetaan tätä lääkettä, etenkin, jos lapsi käyttää muita lääkkeitä, jotka sisältävät propyleeniglykolia tai alkoholia.

Jos olet raskaana tai imetät, älä käytä tätä lääkettä, ellei lääkäri suosittele käyttämään sitä. Katso myös raskautta koskevat tiedot edeltä.

Jos sinulla on jokin maksa- tai munuaissairaus, älä käytä tätä lääkettä, ellei lääkäri suosittele käyttämään sitä. Lääkäri voi määrätä sinulle lisätutkimuksia sinä aikana, kun käytät tätä lääkettä.

Tämän lääkkeen sisältämä propyleeniglykoli voi vaikuttaa samalla tavalla kuin alkoholin juominen ja lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä.

Käytä tätä lääkettä vain, jos lääkäri suosittelee sitä. Lääkäri voi määrätä sinulle lisätutkimuksia sinä aikana, kun käytät tätä lääkettä.

### **Phelinun sisältää natriumia**

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) ampullia kohden eli se on käytännössä natriumiton.

## **3. Miten Phelinunia annetaan**

Phelinunia antaa aina sellainen terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä tai kantasolusiirrosta.

Lääkäri laskee sinulle annettavan Phelinun-annoksen kehosi pinta-alan tai painon mukaan ja sen perusteella, millainen sairaus sinulla on ja miten hyvin munuaisesi toimivat.

Kun Phelinunia käytetään veren kantasolujen siirtoa edeltävänä esihoidtona, sitä annetaan aina muiden lääkkeiden kanssa.

### **Käyttö aikuispotilailla**

Suosittelun annos on 100–200 mg kehon pinta-alan neliometriä kohden. Annos voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin kahden tai kolmen peräkkäisen päivän ajalle.

### **Käyttö pediatrialle**

Annostus on seuraava: yksi annos on 100–240 mg kehon pinta-alan neliometriä (m<sup>2</sup>) kohti. Annos voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin kahden tai kolmen peräkkäisen päivän ajalle.

### **Käyttö potilailla, joiden munuaiset toimivat tavallista heikommin**

Annos on yleensä pienempi, ja se määräytyy munuaisongelmien vakavuuden mukaan.

### **Antaminen**

Phelinunia annetaan infuusiona (tiputuksena) suoneen.

Jos Phelinunia infusoidaan vahingossa suonen ulkopuolelle ja ympäröivään kudokseen tai jos sitä vuotaa suonesta ympäröivään kudokseen, Phelinunin antaminen on keskeytettävä välittömästi, koska se voi aiheuttaa vakavia kudosaivourioita. Yleensä niiden merkkejä on pistelynä ja poltteluna ilmenevä kipu. Jos

potilaat eivät osaa ilmaista kokevansa kipua, on seurattava, ilmaantuuko muita merkkejä, kuten injektiokohdan punoitusta ja turvotusta.

#### **Jos sinulle on annettu enemmän Phelinunia kuin pitäisi**

Jos luulet, että sinulle on annettu liikaa lääkettä tai että annos on jäänyt väliin, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulle kehittyy mikä tahansa seuraavista haittavaikutuksista.

##### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)**

- Käänteishyljintäsairaus veren kantasolujen siirron jälkeen (kun siirretyt solut hyökkäävät elimistöäsi vastaan, mikä voi olla hengenvaarallista)
- Verenkierrossa olevien solujen ja verihytaleiden määrän väheneminen, mikä voi johtaa anemiaan (punasolujen määrän vähenemiseen), epänormaali verenvuoto, mustelmat
- Hiustenlähtö (suurilla annoksilla)

##### **Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):**

- Infektio, joka voi olla joskus vakava ja hengenvaarallinen
- Maha-suolikanavan verenvuoto
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Ripuli
- Tulehdus suussa ja sen ympärillä (stomatiitti)
- Kahden tai useamman elinjärjestelmän toimintahäiriö, joka voi aiheuttaa erilaisia vaivoja ja olla hengenvaarallista
- Kuume, vilunväristykset
- Kuukautisten poisjääminen (amenorea)
- Naisten lisääntymiskyvyn häiriöt, jotka voivat aiheuttaa munasarjojen toimintahäiriöitä ja ennenaikaiset vaihdevuodet
- Miehet: siittiöiden puuttuminen siemennesteestä (atsoospermia)
- Hiustenlähtö (tavanomaisilla annoksilla)

##### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):**

- Septinen sokki
- Syövän eteneminen, relapsoituminen tai uusiutuminen, uuden syövän ilmaantuminen
- Leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä (tietynyyppinen verisyöpä)
- Hengityselinten toimintahäiriöt: hengitysvajaus, hengenahdistus (akuutti hengitysvajausoireyhtymä), keuhkotulehdus (pneumoniitti, idiopaattinen keuhkokuume - oireyhtymä), keuhkokudoksen paksuuntuminen (interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkofibroosi), keuhkoverenvuoto
- Verihyytymien muodostuminen pieniin verisuoniin kaikkialla kehossa; vaurioittaa aivoja, munuaisia ja sydäntä
- Aivoverenvuoto
- Maksan toimintahäiriöt: myrkyllisyydestä aiheutuva maksavaurio, maksalaskimon umpeutuminen
- Iho-ongelmat: ihon punoitus ja iholle samaan aikaan muodostuvat pienet näppylät (makulopapulaarinen ihottuma)
- Munuaisvaurio (akuutti munuaisvaurio, nefroottinen oireyhtymä), munuaisten vajaatoiminta

**Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta):**

- Vakava, joskus jopa kuolemaan johtava allerginen reaktio: sen merkkejä voivat olla nokkosrokko, edeema, iho-oireiden puhkeaminen, tajuttomuus, vaivalloinen hengittäminen, matala verenpaine, sydämen vajaatoiminta ja kuolema
- Pyörtyminen (sydämenpysähdyksen takia)
- Kutina
- Maksaongelmat, jotka voivat näkyä verikokeiden tuloksissa tai aiheuttaa keltaisuutta (silmänvalkuaisien ja ihon kellertyminen)
- Sairaus, jossa punasolut hajoavat enenaikaisesti – sairaus voi aiheuttaa voimakasta väsymystä, hengenahdistusta, huimausta ja päänsärkyä tai muuttaa ihon tai silmänvalkuaiset keltaisiksi.

**Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):**

- Sydämen ja verisuonten toimintahäiriöt: muutokset ja poikkeavuudet sydämen pumppauskyvyssä, mikä aiheuttaa nesteen kertymistä, hengenahdistusta, väsymystä (sydämen vajaatoiminta, sydänlihassairaus) ja sydäntä ympäröivän pussin tulehdusta (perikardiumeffuusio)
- Korkea verenpaine keuhkovaltimoissa
- Rakkotulehdus ja verivirtsaisuus
- Vakavat tulehdukselliset ja immunologiset komplikaatiot (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi)
- Vakava ihovaurio (esimerkiksi leesiot, rakkulat, kesiminen, vakavissa tapauksissa myös kuoriutumisen), joka voi levitä koko kehoon ja olla hengenvaarallinen (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- Veren kreatiniiniarvon kohoaminen
- Verenvuoto
- Syvässä laskimossa muodostuvat verihyytymät etenkin jaloissa (syvälaskimotukos) ja keuhkovaltimon ahtautuminen (keuhkoembolia)

Potilaat, joilla on vakava verisairaus, voivat kokea kuumotusta tai pistelyä.

Lapsille ja nuorille voi kehittyä muita todennäköisemmin vakavia hengitys- ja maha-suolikanavan komplikaatioita.

Jos havaitset haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä selosteessa, tai jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Phelinunin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ampullien etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä säilytä kylmässä.

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Phelinun sisältää

- Vaikuttava aine on melfalaani. Yksi kuiva-ainetta sisältävä ampulli sisältää 50 mg melfalaania (melfalaanihydrokloridina). Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi 10 millilitralla liuotinta, liuoksessa on 5 mg/ml melfalaania (lopullinen pitoisuus).
- Muut aineet ovat seuraavat:
  - Kuiva-aine: kloorivetyhappo ja povidoni
  - Liuotin: injektioneiteisiin käytettävä vesi, propyleeniglykoli, etanoli ja natriumsitraatti (ks. kohta 2).

### Phelinunin kuvaus ja pakkauksen sisältö

Phelinun on kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten.

Kirkkaassa lasiampullissa oleva kuiva-aine on valkoinen tai kellertävä jauhe tai kakku. Liuotin on väritöntä kirkasta nestettä kirkkaassa lasiampullissa.

Yhden Phelinun-pakkauksen sisältö: yksi ampulli, joka sisältää 50 mg kuiva-ainetta (melfalaania), ja yksi ampulli, joka sisältää 10 ml liuotinta.

### Myyntiluvan haltija

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Italia

Puh. +39 0240 700445

Sähköposti: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

### Valmistaja

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Italia

Puh. +39 0331 581111

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39 02 40700445

[adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi kuukausi VVVV.**

### Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla: <http://www.ema.europa.eu>

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU:n/ETA:n kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

## Phelinun 50 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kuten muunkin suuriannoksisen kemoterapian yhteydessä, tämän valmisteen valmistamisessa ja käsittelyssä on noudatettava monia varotoimia, jotta voidaan varmistaa terveydenhuollon ammattilaisten ja heidän työympäristönsä suojaus. Myös potilasta koskevia turvallisuusvaatimuksia on noudatettava.

Injektoitavien valmisteiden stabiilisuuden säilyttämisessä tarvittavien tavanomaisten varotoimien lisäksi on

- käytettävä pitkähihaisia suojavaatteita, joissa on tiukat resorit, jotta liuosta ei pääse roiskumaan iholle
- käytettävä kertakäyttöistä kirurginmaskia ja suojalaseja
- käytettävä kertakäyttöisiä suojakäsineitä sen jälkeen, kun kädet on pesty aseptisesti
- valmistettava liuos siihen tarkoitettulla alueella
- keskeytettävä infuusio, jos ekstravasaatiota ilmenee
- hävitettävä liuoksen valmistamisessa käytetyt tarvikkeet (ruiskut, kompressit, suojukset, ampullit) laittamalla ne asianmukaisesti jätesäiliöihin
- hävitettävä kontaminoitunut jäte
- käsiteltävä eritteitä ja oksennusta varotoimia noudattaen.

Jos Phelinunia joutuu vahingossa kosketuksiin ihon kanssa, iho on pestävä välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Jos sitä joutuu vahingossa silmiin tai limakalvoille, ne on huuhdeltava runsaalla vedellä.

Valmisteen hengittämistä on vältettävä.

Raskaana olevien naisten on vältettävä sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelemistä.

### Tromboemboliset komplikaatiot

Tromboosin estohoitoa on annettava vähintään viiden ensimmäisen hoitokuukauden aikana etenkin niille potilaille, joilla on muita suurempi riski saada tromboosi. Päätös verisuonitukkeumia estäviin toimenpiteisiin ryhtymisestä on tehtävä sen jälkeen, kun jokaisen potilaan piilevät riskit on arvioitu huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos potilaalle ilmaantuu tromboembolisia komplikaatioita, hoito on keskeytettävä, ja tavanomainen antikoagulaatiohoito on aloitettava. Heti kun potilaan tila on vakautettu antikoagulaatiohoidolla ja tromboembolisen tapahtuman komplikaatiot ovat hallinnassa, melfalaania voidaan käyttää lenalidomidin ja prednisonin kanssa, tai talidomidin ja prednisonin taikka deksametasonin yhdistelmähoitoa voidaan jatkaa alkuperäisellä annoksella riskien ja hyötyjen arvioinnin tuloksen mukaan. Potilaan on jatkettava antikoagulaatiohoitoa melfalaanihoidon aikana.

### Annostus

#### Aikuiset

*Multippelin myelooman, lymfooman (Hodgkinin lymfooma, non-Hodgkin-lymfooma), akuutin lymfoblastisen ja myeloblastisen leukemian (ALL ja AML), munasarjasyövän ja rintarauhasen adenokarsinooman yhteydessä annettava suuri annos*

Annostus on seuraava: yksi annos on 100–200 mg kehon pinta-alan neliometriä (m<sup>2</sup>) kohti (noin 2,5–5,0 mg painokiloa kohti). Annos voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin kahden tai kolmen peräkkäisen päivän ajalle. Jos annos on suurempi kuin 140 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti, on tehtävä autologinen hematopoieettinen kantasolusiirto.

*Pahanlaatuiset verisairaudet ennen allogeenista hematopoieettista kantasolusiirtoa*

Suosittelu annos on 140 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti yhtenä päivänä annettavana kerta-infusiona tai 70 mg/m<sup>2</sup> kerran päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä.

#### Pediatriset potilaat

### *Akuutin lymfoblastisen ja myeloblastisen leukemian yhteydessä annettava suuri annos*

Annostus on seuraava: yksi annos on 100–200 mg kehon pinta-alan neliometriä (m<sup>2</sup>) kohti (noin 2,5–5,0 mg painokiloa kohti). Annos voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin kahden tai kolmen peräkkäisen päivän ajalle. Jos annos on suurempi kuin 140 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti, on tehtävä autologinen hematopoieettinen kantasolusiirto.

### *Lapsuusiän neuroblastooma*

Suosittelut annos, jolla vakautetaan tavanomaisella hoidolla saatu vaste, on yksi kerta-annos, joka on 100–240 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti (joskus jaettuna yhtä suuriin annoksiin, jotka otetaan kolmena peräkkäisenä päivänä), sekä autologinen hematopoieettinen kantasolusiirto. Infusiota käytetään joko yksinään tai sädehoitoon ja/tai muihin sytotoksiinilääkevalmisteisiin yhdistettynä.

### *Verisairaudet ennen allogeenista hematopoieettista kantasolusiirtoa*

Suosittelut annos on seuraava:

- pahanlaatuiset verisairaudet: 140 mg/m<sup>2</sup> yhtenä päivänä annettavana kertainfuusiona;
- muut kuin pahanlaatuiset verisairaudet: 140 mg/m<sup>2</sup> yhtenä päivänä annettavana kertainfuusiona tai 70 mg/m<sup>2</sup> kerran päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Phelinunin antamista iäkkäille koskevia annossuosituksia ei ole.

Kuitenkin useimmiten iäkkäille käytetään normaaleja annoksia melfalaania.

Suurten melfalaaniannosten käytöstä iäkkäillä potilailla on vain vähän kokemusta. Ennen kuin suuria melfalaaniannoksia annetaan iäkkäille potilaille, on syytä varmistaa, että heidän toimintakykynsä on riittävä ja että heidän elimensä toimivat asianmukaisesti.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta pitää muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä melfalaanin puhdistuma voi olla tavallista vähäisempää, vaikka se vaihtelee.

Suurta melfalaaniannosta ja hematopoieettista kantasolusiirtoa salvage-hoitona on käytetty onnistuneesti jopa dialyysipotilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta.

Laskimoon annettavien suurten melfalaaniannosten (100–240 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti) osalta annoksen pienentämisen tarve määräytyy seuraavien seikkojen perusteella: munuaisten vajaatoiminnan vaikeusaste, se, infusoidaanko hematopoieettiset kantasolut uudelleen, ja hoidollinen tarve. Melfalaani-injektiota ei tule antaa ilman hematopoieettista kantasolusiirtoa salvage-hoitona, jos annos on yli 140 mg/m<sup>2</sup>.

#### Phelinun-liuoksen valmistus

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

Phelinun on valmistettava alle 25 °C:n lämpötilassa lisäämällä kylmäkuivattuun kuiva-aineeseen 10 ml liuotinta. Sen jälkeen liuosta on ravistettava heti voimakkaasti, kunnes saadaan kirkas liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Ellei konsentraattia laiteta nopeasti tippuvaan infuusionesteeseen injektioportin kautta, käyttövalmiiksi saatettua liuosta on ennen sen antamista potilaalle laimennettava lisää asianmukaisella määrällä natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävää injektioneestettä, jotta saadaan lopullinen pitoisuus 0,45–4,0 mg/ml.

Phelinun-välikonsentraatin ja liuoksen säilyvyys on rajallinen, ja se on valmistettava juuri ennen sen antamista. Enimmäisaika, joka saa kulua käyttövalmiiksi saattamiseen ja laimentamiseen natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävällä injektioneesteellä ja infuusion päättymiseen, on 1 h 30 min.

Phelinun ei ole yhteensopiva glukoosia sisältävien infuusionesteiden kanssa.

Sen kanssa suositellaan käytettävän vain natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävää injektioneestettä.



Jos käyttövalmiiksi saatetuissa tai laimennetuissa liuksissa näkyy sameutta tai kiteitä, valmiste on hävitettävä.

#### Antotapa

Phelinun on tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Ekstravasaation riski on otettava huomioon, kun Phelinunia annetaan perifeerisen laskimoreitin kautta. Jos ekstravasaatiota tapahtuu, lääkkeen anto on keskeytettävä välittömästi, ja antoreitiksi on vaihdettava keskuslaskimokatetri.

Phelinun suositellaan injektoitavan hitaasti konsentraattina (5 mg/ml) nopeasti tippuvan infuusioliuoksen porttiin.

Jos Phelinunia annetaan suurina annoksina kantasolusiirron kanssa tai ilman sitä, se on suositeltavaa antaa laimennettuna keskuslaskimokatetrin kautta ekstravasaation välttämiseksi. Jos konsentraatin (5 mg/ml) injektointi nopeasti tippuvaan infuusioliuokseen ei ole tarkoituksenmukaista, Phelinun voidaan laimentaa edelleen natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävällä injektioneesteellä infuusiopussiin ja antaa hitaasti tippuvana infuusiona.

Phelinunin säilyvyys heikkenee, kun sitä laimennetaan edelleen infuusioliuoksella. Säilyvyys heikkenee sitä nopeammin, mitä lämpimämmässä infuusio annetaan.

Infuusio suositellaan annettavan alle 25 °C:n lämpötilassa.

#### Hävittäminen

Liuos, jota ei ole käytetty 1,5 tunnin kuluessa, on hävitettävä sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelyä ja hävittämistä koskevien vakio-ohjeiden mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkkeitä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Phelinun 200 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos melfalaani

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Phelinun on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Phelinun-valmistetta
3. Miten Phelinunia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Phelinunin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Phelinun on ja mihin sitä käytetään**

Phelinun sisältää vaikuttavana aineena melfalaania, joka kuuluu sytotoksisten eli soluille myrkyllisten lääkeaineiden (kemoterapialääkkeiden) ryhmään. Se vaikuttaa vähentämällä tiettyjen solujen määrää.

Phelinunia voidaan käyttää yksinään tai muihin lääkkeisiin yhdistettynä taikka koko kehon sädehoidon yhteydessä seuraavien sairauksien hoitoon:

- erityyppiset luuydinsyövät: multippeli myelooma, akuutti lymfoblastileukemia (toinen nimitys on akuutti lymfaattinen leukemia, ALL) ja akuutti myeloinen leukemia (AML)
- lymfooma (Hodgkinin lymfooma ja non-Hodgkin-lymfooma) – syöpä, joka vaikuttaa tiettyihin valkosoluihin eli lymfosyytteihin (ne torjuvat infektioita)
- neuroblastooma, syöpätyyppi, joka syntyy elimistön poikkeavista hermosoluista
- levinnyt munasarjasyöpä
- levinnyt rintasyöpä.

Phelinunia käytetään yhdistelmänä muiden soluille myrkyllisten lääkkeiden kanssa myös esihoitona **ennen veren kantasolujen siirtoa**, kun hoidetaan aikuisten verisyöpiä sekä lasten verisyöpiä ja muita verisairauksia.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Phelinun-valmistetta**

Jos sinulla on hoitoon liittyviä huolenaiheita, keskustele niistä lääkärin kanssa.

#### **Sinulle ei saa antaa Phelinunia,**

- jos olet allerginen melfalaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana (tämä koskee vain ennen veren kantasolujen siirtoa edeltävää hoitoa) tai imetät.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Jos sinulle annetaan melfalaanihoitoa, veriarvojasi seurataan huolellisesti, koska tämä lääke on voimakas soluille myrkyllinen valmiste, joka vähentää verisolujen määrää huomattavasti.

Mikäli jokin seuraavista koskee sinua, kerro siitä lääkärille ennen melfalaanihoitoa:

- jos sinulle on annettu hiljattain sädehoitoa tai syöpälääkkeitä, sillä ne usein vähentävät verisolujen määrää;
- jos sinulla on merkkejä infektiosta (kuumetta, vilunväristyksiä jne.). Melfalaanihoidon yhteydessä lääkäri voi määrätä sinulle esimerkiksi antibiootteja, sienilääkkeitä tai viruslääkkeitä infektion ehkäisemiseksi. Lääkäri voi pitää myös verivalmisteiden (esimerkiksi punasolujen ja verihiutaleiden) antamista tarpeellisena;
- jos sinulle annetaan lähiaikoina rokote tai jos sinut on rokotettu hiljattain. Tästä kertominen on tärkeää sen vuoksi, että elävät heikennetyt rokotteet (esimerkiksi poliota, tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa vastaan) voivat aiheuttaa sinulle infektion samaan aikaan kuin saat melfalaanihoitoa;
- jos sinulla on munuaisiin liittyviä ongelmia tai munuaisten vajaatoiminta (jossa munuaiset eivät toimi kunnolla). Tässä tapauksessa Phelinunin annosta on pienennettävä;
- jos sinulla on joskus ollut verisuonitukos (tromboosi). Melfalaanin käyttö yhdistelmänä lenalidomidin ja prednisonin tai talidomidin taikka deksametasonin kanssa voi suurentaa verisuonitukosten kehittymisen riskiä. Lääkäri voi päättää antaa sinulle lääkkeitä, joilla ehkäistään tukokset.

Riittävä nesteytys ja pakotettu diureesi (se, että suoneen annetaan suuri määrä nesteitä tiputuksena) on suositeltavaa, kun sinulle annetaan melfalaania.

### **Lapset ja nuoret**

Lapsille ja nuorille voi kehittyä muita todennäköisemmin vakavia hengitys- ja maha-suolikanavan komplikaatioita. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulle ilmaantuu hengitysvaikeuksia tai maha-suolikanavaan liittyviä häiriöitä.

Melfalaania ei saa käyttää esihoitona ennen veren kantasolujen siirtoa yli 12-vuotiailla nuorilla, joilla on akuutti myelooinen leukemia.

Melfalaanin turvallisuutta ja tehoa veren kantasolujen siirtoa edeltävänä esihoitona alle 2-vuotiailla lapsilla akuutin myeloosin leukemian ja akuutin lymfoblastileukemian hoidossa ei ole vahvistettu.

### **Muut lääkevalmisteet ja Phelinun**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos otat parhaillaan tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita saa ilman lääkärin määräystä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle varsinkin, jos käytät tai olet saanut jotakin seuraavista:

- muut soluille myrkylliset lääkkeet (kemoterapia)
- rokotus – kerro myös, jos sinut on rokotettu hiljattain (ks. varoitukset ja varotoimet -kohta), koska mahdollinen siitä aiheutuva yleissairaus voi johtaa kuolemaan
- nalidiksiinihappo (virtsatieinfektioiden hoidossa käytettävä antibiootti). Se voi aiheuttaa suolitulehduksen, joka voi johtaa lapsilla kuolemaan, jos sitä annetaan yhdessä melfalaanin kanssa
- busulfaani (käytetään tiettyntyyppisen syövän hoidossa). Lasten osalta on ilmoitettu, että melfalaanin antaminen alle 24 tunnin kuluttua viimeisestä suun kautta otetusta busulfaaniannoksesta voi edistää myrkyllisten vaikutusten kehittymistä.

Munuaisten toiminnan heikentymistä on ilmoitettu, kun käytetään siklosporiinia käännteishyljintäsairauden estohoitona veren kantasolujen siirron jälkeen.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista.

### Raskaus

Veren kantasolujen siirto on vasta-aiheinen raskaana oleville naisille. Muissa käyttöaiheissa melfalaanihoitoa ei suositella raskauden aikana, koska se voi aiheuttaa sikiölle pysyviä vaurioita.

Jos olet jo raskaana, on tärkeää, että kerrot siitä lääkärille, ennen kuin sinulle annetaan melfalaania. Sinun on mietittävä yhdessä lääkärin kanssa, mitä riskejä ja hyötyjä melfalaanihoidosta on sinulle ja vauvallesi.

Sinun täytyy käyttää asianmukaista ehkäisyä, jotta et tule raskaaksi, kun sinulle tai kumppanillesi annetaan melfalaania. Ehkäisyä on jatkettava kuuden kuukauden ajan melfalaanihoidon päätyttyä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tämä lääke rintamaitoon. Älä imetä Phelinun-hoidon aikana.

### Hedelmällisyys

Melfalaani voi vaikuttaa munasarjoihin tai siittiöihin ja aiheuttaa hedelmättömyyttä (kyvyttömyyttä saada vauvaa).

Naisilla melfalaani voi pysäyttää ovulaation ja sen vuoksi myös kuukautiset voivat jäädä pois (amenorrea). Eläinkokeiden tulosten perusteella miehillä voi olla tavallista vähemmän elinkykyisiä siittiösoluja, tai niitä ei ole välttämättä lainkaan. Sen vuoksi miehiä kehoitetaan keskustelemaan lääkärin kanssa siemennesteen pakastamisesta ennen hoitoa.

### Miesten ja naisten ehkäisy

Melfalaania saavien miesten ja naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon ajan ja kuusi kuukautta hoidon jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua, ja sen vuoksi ajokyky tai koneidenkäyttökyky voi heikentyä. Tämä lääkevalmiste sisältää myös alkoholia, joka todennäköisesti vaikuttaa lapsiin ja nuoriin (ks. jäljempänä olevat lisätiedot).

### **Phelinun sisältää etanolia (alkoholia).**

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,6 g alkoholia (etanolia) yhdessä liuotinpullossa, joka vastaa 42 mg/ml (0,42 % w/v). Tämän lääkkeen liuotinpullossa oleva alkoholimäärä vastaa 40 ml:aa olutta tai 17 ml:aa viiniä.

### *Aikuiset*

Tässä lääkkeessä olevan alkoholin määrällä ei todennäköisesti ole vaikutusta aikuisiin.

Tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät muita lääkkeitä.

Jos olet raskaana tai imetät, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät tätä lääkettä. Katso myös raskautta koskevat tiedot edeltä.

Jos sinulla on alkoholiriippuvuus, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät tätä lääkettä.

### *Lapset ja nuoret*

Tässä valmisteessa oleva alkoholi todennäköisesti vaikuttaa lapsiin ja nuoriin. Vaikutukset voivat ilmetä uneliaisuutena ja käyttäytymisen muutoksina. Alkoholi voi vaikuttaa myös lasten ja nuorten keskittymiskykyyn ja fyysisesti aktiiviseen toimintaan osallistumiseen. Jos sinulla on epilepsia tai maksaongelmia, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät tätä lääkettä.

Tämän lääkkeen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät muita lääkkeitä.

Jos olet raskaana tai imetät, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät tätä lääkettä. Katso myös raskautta koskevat tiedot edeltä.

Jos sinulla on alkoholiriippuvuus, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät tätä lääkettä.

### **Phelinun sisältää propyleeniglykolia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 24,9 g propyleeniglykolia 40 ml:ssa liuotinta. Tämä määrä on yhtä kuin 0,62 g/ml.

Jos lapsesi on alle 5-vuotias, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin lapselle annetaan tätä lääkettä, etenkin, jos lapsi käyttää muita lääkkeitä, jotka sisältävät propyleeniglykolia tai alkoholia.

Jos olet raskaana tai imetät, älä käytä tätä lääkettä, ellei lääkäri suosittele käyttämään sitä. Katso myös raskautta koskevat tiedot edeltä.

Jos sinulla on jokin maksa- tai munuaissairaus, älä käytä tätä lääkettä, ellei lääkäri suosittele käyttämään sitä. Lääkäri voi määrätä sinulle lisätutkimuksia sinä aikana, kun käytät tätä lääkettä.

Tämän lääkkeen sisältämä propyleeniglykoli voi vaikuttaa samalla tavalla kuin alkoholin juominen ja lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä.

Käytä tätä lääkettä vain, jos lääkäri suosittelee sitä. Lääkäri voi määrätä sinulle lisätutkimuksia sinä aikana, kun käytät tätä lääkettä.

### **Phelinun sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 62,52 mg natriumia (ruokasuolan pääaineosa) kussakin ampullissa. Tämä vastaa kolmea prosenttia aikuisen suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäissaantimäärästä.

## **3. Miten Phelinunia annetaan**

Phelinunia antaa aina sellainen terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä tai kantasolusiirrosta.

Lääkäri laskee sinulle annettavan Phelinun-annoksen kehosi pinta-alan tai painon mukaan ja sen perusteella, millainen sairaus sinulla on ja miten hyvin munuaisesi toimivat.

Kun Phelinunia käytetään veren kantasolujen siirtoa edeltävänä esihoidtona, sitä annetaan aina muiden lääkkeiden kanssa.

### **Käyttö aikuispotilailla**

Suosittelu annos on 100–200 mg kehon pinta-alan neliometriä kohden. Annos voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin kahden tai kolmen peräkkäisen päivän ajalle.

### **Käyttö pediatrisille potilaille**

Annostus on seuraava: yksi annos on 100–240 mg kehon pinta-alan neliometriä (m<sup>2</sup>) kohti. Annos voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin kahden tai kolmen peräkkäisen päivän ajalle.

### **Käyttö potilailla, joiden munuaiset toimivat tavallista heikommin**

Annos on yleensä pienempi, ja se määräytyy munuaisongelmien vakavuuden mukaan.

### **Antaminen**

Phelinunia annetaan infuusiona (tiputuksena) suoneen.

Jos Phelinunia infusoidaan vahingossa suonen ulkopuolelle ja ympäröivään kudokseen tai jos sitä vuotaa suonesta ympäröivään kudokseen, Phelinunin antaminen on keskeytettävä välittömästi, koska se voi aiheuttaa vakavia kudosaivourioita. Yleensä niiden merkkejä on pistelynä ja poltteluna ilmenevä kipu. Jos

potilaat eivät osaa ilmaista kokevansa kipua, on seurattava, ilmaantuuko muita merkkejä, kuten injektiokohdan punoitusta ja turvotusta.

#### **Jos sinulle on annettu enemmän Phelinunia kuin pitäisi**

Jos luulet, että sinulle on annettu liikaa lääkettä tai että annos on jäänyt väliin, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulle kehittyy mikä tahansa seuraavista haittavaikutuksista.

##### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)**

- Käänteishyljintäsairaus veren kantasolujen siirron jälkeen (kun siirretyt solut hyökkäävät elimistöäsi vastaan, mikä voi olla hengenvaarallista)
- Verenkierrossa olevien solujen ja verihytaleiden määrän väheneminen, mikä voi johtaa anemiaan (punasolujen määrän vähenemiseen), epänormaali verenvuoto, mustelmat
- Hiustenlähtö (suurilla annoksilla)

##### **Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):**

- Infektio, joka voi olla joskus vakava ja hengenvaarallinen
- Maha-suolikanavan verenvuoto
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Ripuli
- Tulehdus suussa ja sen ympärillä (stomatiitti)
- Kahden tai useamman elinjärjestelmän toimintahäiriö, joka voi aiheuttaa erilaisia vaivoja ja olla hengenvaarallista
- Kuume, vilunväristykset
- Kuukautisten poisjääminen (amenorea)
- Naisten lisääntymiskyvyn häiriöt, jotka voivat aiheuttaa munasarjojen toimintahäiriöitä ja ennenaikaiset vaihdevuodet
- Miehet: siittiöiden puuttuminen siemennesteestä (atsoospermia)
- Hiustenlähtö (tavanomaisilla annoksilla)

##### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):**

- Septinen sokki
- Syövän eteneminen, relapsoituminen tai uusiutuminen, uuden syövän ilmaantuminen
- Leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä (tietynätyyppinen verisyöpä)
- Hengityselinten toimintahäiriöt: hengitysvajaus, hengenahdistus (akuutti hengitysvajausoireyhtymä), keuhkotulehdus (pneumoniitti, idiopaattinen keuhkokuume - oireyhtymä), keuhkokudoksen paksuuntuminen (interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkofibroosi), keuhkoverenvuoto
- Verihyytymien muodostuminen pieniin verisuoniin kaikkialla kehossa; vaurioittaa aivoja, munuaisia ja sydäntä
- Aivoverenvuoto
- Maksan toimintahäiriöt: myrkyllisyydestä aiheutuva maksavaurio, maksalaskimon umpeutuminen
- Iho-ongelmat: ihon punoitus ja iholle samaan aikaan muodostuvat pienet näppylät (makulopapulaarinen ihottuma)
- Munuaisvaurio (akuutti munuaisvaurio, nefroottinen oireyhtymä), munuaisten vajaatoiminta

### **Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta):**

- Vakava, joskus jopa kuolemaan johtava allerginen reaktio: sen merkkejä voivat olla nokkosrokko, edeema, iho-oireiden puhkeaminen, tajuttomuus, vaivalloinen hengittäminen, matala verenpaine, sydämen vajaatoiminta ja kuolema
- Pyörtyminen (sydämenpysähdyksen takia)
- Kutina
- Maksaongelmat, jotka voivat näkyä verikokeiden tuloksissa tai aiheuttaa keltaisuutta (silmänvalkuaisten ja ihon kellertyminen)
- Sairaus, jossa punasolut hajoavat enenaikaisesti – sairaus voi aiheuttaa voimakasta väsymystä, hengenahdistusta, huimausta ja päänsärkyä tai muuttaa ihon tai silmänvalkuaiset keltaisiksi.

### **Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):**

- Sydämen ja verisuonten toimintahäiriöt: muutokset ja poikkeavuudet sydämen pumppauskyvyssä, mikä aiheuttaa nesteen kertymistä, hengenahdistusta, väsymystä (sydämen vajaatoiminta, sydänlihassairaus) ja sydäntä ympäröivän pussin tulehdusta (perikardiumeffuusio)
- Korkea verenpaine keuhkovaltimoissa
- Rakkotulehdus ja verivirtsaisuus
- Vakavat tulehdukselliset ja immunologiset komplikaatiot (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi)
- Vakava ihovaurio (esimerkiksi leesiot, rakkulat, kesiminen, vakavissa tapauksissa myös kuoriutumisen), joka voi levitä koko kehoon ja olla hengenvaarallinen (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- Veren kreatiniiniarvon kohoaminen
- Verenvuoto
- Syvässä laskimossa muodostuvat verihyytymät etenkin jaloissa (syvälaskimotukos) ja keuhkovaltimon ahtautuminen (keuhkoembolia)

Potilaat, joilla on vakava verisairaus, voivat kokea kuumotusta tai pistelyä.

Lapsille ja nuorille voi kehittyä muita todennäköisemmin vakavia hengitys- ja maha-suolikanavan komplikaatioita.

Jos havaitset haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä selosteessa, tai jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Phelinunin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ampullien etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä säilytä kylmässä.

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Phelinun sisältää

- Vaikuttava aine on melfalaani. Yksi kuiva-ainetta sisältävä ampulli sisältää 200 mg melfalaania (melfalaanihydrokloridina). Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi 40 millilitralla liuotinta, liuoksessa on 5 mg/ml melfalaania (lopullinen pitoisuus).
- Muut aineet ovat seuraavat:
  - Kuiva-aine: kloorivetyhappo ja povidoni
  - Liuotin: injektioneiteisiin käytettävä vesi, propyleeniglykoli, etanoli ja natriumsitraatti (ks. kohta 2).

### Phelinunin kuvaus ja pakkauksen sisältö

Phelinun on kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten.

Kirkkaassa lasiampullissa oleva kuiva-aine on valkoinen tai kellertävä jauhe tai kakku. Liuotin on väritöntä kirkasta nestettä kirkkaassa lasiampullissa.

Yhden Phelinun-pakkauksen sisältö: yksi ampulli, joka sisältää 200 mg kuiva-ainetta (melfalaania), ja yksi ampulli, joka sisältää 40 ml liuotinta.

### Myyntiluvan haltija

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Italia

Puh. +39 0240 700445

Sähköposti: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

### Valmistaja

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Italia

Puh. +39 0331 581111

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italia

Tel: +39 02 40700445

[adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi kuukausi VVVV.**

### Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla: <http://www.ema.europa.eu>

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU:n/ETA:n kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:



## Phelinun 200 mg kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kuten muunkin suuriannoksen kemoterapian yhteydessä, tämän valmisteen valmistamisessa ja käsittelyssä on noudatettava monia varotoimia, jotta voidaan varmistaa terveydenhuollon ammattilaisten ja heidän työympäristönsä suojaus. Myös potilasta koskevia turvallisuusvaatimuksia on noudatettava.

Injektoitavien valmisteiden stabiilisuuden säilyttämisessä tarvittavien tavanomaisten varotoimien lisäksi on

- käytettävä pitkähihaisia suojavaatteita, joissa on tiukat resorit, jotta liuosta ei pääse roiskumaan iholle
- käytettävä kertakäyttöistä kirurginmaskia ja suojalaseja
- käytettävä kertakäyttöisiä suojakäsineitä sen jälkeen, kun kädet on pesty aseptisesti
- valmistettava liuos siihen tarkoitettulla alueella
- keskeytettävä infuusio, jos ekstravasaatiota ilmenee
- hävitettävä liuoksen valmistamisessa käytetyt tarvikkeet (ruiskut, kompressit, suojukset, ampullit) laittamalla ne asianmukaisesti jätesäiliöihin
- hävitettävä kontaminoitunut jäte
- käsiteltävä eritteitä ja oksennusta varotoimia noudattaen.

Jos Phelinunia joutuu vahingossa kosketuksiin ihon kanssa, iho on pestävä välittömästi ja perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Jos sitä joutuu vahingossa silmiin tai limakalvoille, ne on huuhdeltava runsaalla vedellä.

Valmisteen hengittämistä on vältettävä.

Raskaana olevien naisten on vältettävä sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelemistä.

### Tromboemboliset komplikaatiot

Tromboosin estohoitoa on annettava vähintään viiden ensimmäisen hoitokuukauden aikana etenkin niille potilaille, joilla on muita suurempi riski saada tromboosi. Päätös verisuonitukkeumia estäviin toimenpiteisiin ryhtymisestä on tehtävä sen jälkeen, kun jokaisen potilaan piilevät riskit on arvioitu huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos potilaalle ilmaantuu tromboembolisia komplikaatioita, hoito on keskeytettävä, ja tavanomainen antikoagulaatiohoito on aloitettava. Heti kun potilaan tila on vakautettu antikoagulaatiohoidolla ja tromboembolisen tapahtuman komplikaatiot ovat hallinnassa, melfalaania voidaan käyttää lenalidomidin ja prednisonin kanssa, tai talidomidin ja prednisonin taikka deksametasonin yhdistelmähoitoa voidaan jatkaa alkuperäisellä annoksella riskien ja hyötyjen arvioinnin tuloksen mukaan. Potilaan on jatkettava antikoagulaatiohoitoa melfalaanihoidon aikana.

### Annostus

#### Aikuiset

*Multipelin myelooman, lymfooman (Hodgkinin lymfooma, non-Hodgkin-lymfooma), akuutin lymfoblastisen ja myeloblastisen leukemian (ALL ja AML), munasarjasyövän ja rintarauhasen adenokarsinooman yhteydessä annettava suuri annos*

Annostus on seuraava: yksi annos on 100–200 mg kehon pinta-alan neliometriä (m<sup>2</sup>) kohti (noin 2,5–5,0 mg painokiloa kohti). Annos voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin kahden tai kolmen peräkkäisen päivän ajalle. Jos annos on suurempi kuin 140 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti, on tehtävä autologinen hematopoeettinen kantasolusiirto.

#### *Pahanlaatuiset verisairaudet ennen allogeenista hematopoeettista kantasolusiirtoa*

Suosittelu annos on 140 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti yhtenä päivänä annettavana kerta-infusiona tai 70 mg/m<sup>2</sup> kerran päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä.

#### Pediatriset potilaat

### *Akuutin lymfoblastisen ja myeloblastisen leukemian yhteydessä annettava suuri annos*

Annostus on seuraava: yksi annos on 100–200 mg kehon pinta-alan neliometriä (m<sup>2</sup>) kohti (noin 2,5–5,0 mg painokiloa kohti). Annos voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin kahden tai kolmen peräkkäisen päivän ajalle. Jos annos on suurempi kuin 140 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti, on tehtävä autologinen hematopoieettinen kantasolusiirto.

### *Lapsuusiän neuroblastooma*

Suosittelut annos, jolla vakautetaan tavanomaisella hoidolla saatu vaste, on yksi kerta-annos, joka on 100–240 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti (joskus jaettuna yhtä suuriin annoksiin, jotka otetaan kolmena peräkkäisenä päivänä), sekä autologinen hematopoieettinen kantasolusiirto. Infusiota käytetään joko yksinään tai sädehoitoon ja/tai muihin sytotoksiinilääkevalmisteisiin yhdistettynä.

### *Verisairaudet ennen allogeenista hematopoieettista kantasolusiirtoa*

Suosittelut annos on seuraava:

- pahanlaatuiset verisairaudet: 140 mg/m<sup>2</sup> yhtenä päivänä annettavana kertainfuusiona;
- muut kuin pahanlaatuiset verisairaudet: 140 mg/m<sup>2</sup> yhtenä päivänä annettavana kertainfuusiona tai 70 mg/m<sup>2</sup> kerran päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Phelinunin antamista iäkkäille koskevia annossuosituksia ei ole.

Kuitenkin useimmiten iäkkäille käytetään normaaleja annoksia melfalaania.

Suurten melfalaaniannosten käytöstä iäkkäillä potilailla on vain vähän kokemusta. Ennen kuin suurilla melfalaaniannoksilla annetaan iäkkäille potilaille, on syytä varmistaa, että heidän toimintakykynsä on riittävä ja että heidän elimensä toimivat asianmukaisesti.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta pitää muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä melfalaanin puhdistuma voi olla tavallista vähäisempää, vaikka se vaihtelee.

Suurta melfalaaniannosta ja hematopoieettista kantasolusiirtoa salvage-hoitona on käytetty onnistuneesti jopa dialyysipotilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta.

Laskimoon annettavien suurten melfalaaniannosten (100–240 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti) osalta annoksen pienentämisen tarve määräytyy seuraavien seikkojen perusteella: munuaisten vajaatoiminnan vaikeusaste, se, infusoidaanko hematopoieettiset kantasolut uudelleen, ja hoidollinen tarve. Melfalaani-injektiota ei tule antaa ilman hematopoieettista kantasolusiirtoa salvage-hoitona, jos annos on yli 140 mg/m<sup>2</sup>.

#### Phelinun-liuoksen valmistus

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

Phelinun on valmistettava alle 25 °C:n lämpötilassa lisäämällä kylmäkuivattuun kuiva-aineeseen 40 ml liuotinta. Sen jälkeen liuosta on ravistettava heti voimakkaasti, kunnes saadaan kirkas liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Vain kirkasta ja väritöntä liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Ellei konsentraattia laiteta nopeasti tippuvaan infuusionesteeseen injektioportin kautta, käyttövalmiiksi saatettua liuosta on ennen sen antamista potilaalle laimennettava lisää asianmukaisella määrällä natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävää injektioneestettä, jotta saadaan lopullinen pitoisuus 0,45–4,0 mg/ml.

Phelinun-välikonsentraatin ja liuoksen säilyvyys on rajallinen, ja se on valmistettava juuri ennen sen antamista. Enimmäisaika, joka saa kulua käyttövalmiiksi saattamiseen ja laimentamiseen natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävällä injektioneesteellä ja infuusion päättymiseen, on 1 h 30 min.

Phelinun ei ole yhteensopiva glukoosia sisältävien infuusionesteiden kanssa.

Sen kanssa suositellaan käytettävän vain natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävää injektioneestettä.

Jos käyttövalmiiksi saatetuissa tai laimennetuissa liuksissa näkyy sameutta tai kiteitä, valmiste on hävitettävä.

#### Antotapa

Phelinun on tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Ekstravasaation riski on otettava huomioon, kun Phelinunia annetaan perifeerisen laskimoreitin kautta. Jos ekstravasaatiota tapahtuu, lääkkeen anto on keskeytettävä välittömästi, ja antoreitiksi on vaihdettava keskuslaskimokatetri.

Phelinun suositellaan injektoitavan hitaasti konsentraattina (5 mg/ml) nopeasti tippuvan infuusioliuoksen porttiin.

Jos Phelinunia annetaan suurina annoksina kantasolusiirron kanssa tai ilman sitä, se on suositeltavaa antaa laimennettuna keskuslaskimokatetrin kautta ekstravasaation välttämiseksi. Jos konsentraatin (5 mg/ml) injektointi nopeasti tippuvaan infuusioliuokseen ei ole tarkoituksenmukaista, Phelinun voidaan laimentaa edelleen natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävällä injektioneesteellä infuusiopussiin ja antaa hitaasti tippuvana infuusiona.

Phelinunin säilyvyys heikkenee, kun sitä laimennetaan edelleen infuusioliuoksella. Säilyvyys heikkenee sitä nopeammin, mitä lämpimämmässä infuusio annetaan.

Infuusio suositellaan annettavan alle 25 °C:n lämpötilassa.

#### Hävittäminen

Liuos, jota ei ole käytetty 1,5 tunnin kuluessa, on hävitettävä sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelyä ja hävittämistä koskevien vakio-ohjeiden mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkkeitä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.