

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PHELINUN 50 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion
PHELINUN 200 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PHELINUN 50 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de melphalan (sous forme de chlorhydrate de melphalan).

Après reconstitution avec 10 ml de solvant, la concentration finale de la solution est de 5 mg/ml.

Excipients à effet notoire

Une fois reconstitué, un flacon contient 0,68 mmol (15,63 mg) de sodium, 400 mg d'éthanol et 6,2 g de propylène glycol.

PHELINUN 200 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 200 mg de melphalan (sous forme de chlorhydrate de melphalan).

Après reconstitution avec 40 ml de solvant, la concentration finale de la solution est de 5 mg/ml.

Excipients à effet notoire

Une fois reconstitué, un flacon contient 2,72 mmol (62,52 mg) de sodium, 1,6 g d'éthanol et 24,9 g de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Poudre: poudre ou solide lyophilisé de couleur blanche à jaune pâle.

Solvant: solution liquide claire et incolore.

Le pH de la solution reconstituée est compris entre 6,0 et 7,0 et l'osmolalité est de 75 mOsmol/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Une dose élevée de PHELINUN utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments cytotoxiques et/ou une irradiation corporelle totale est indiquée dans le traitement des affections suivantes:

- myélome multiple;
- lymphome malin (lymphome hodgkinien, non hodgkinien);
- leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique;
- neuroblastome infantile;
- cancer de l'ovaire;
- adénocarcinome mammaire.

PHELINUN en association avec d'autres médicaments cytotoxiques est indiqué comme traitement de conditionnement à intensité réduite (CIR) avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GSCH) chez les adultes atteints d'hémopathies malignes.

PHELINUN en association avec d'autres médicaments cytotoxiques est indiqué comme traitement de conditionnement avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les hémopathies au sein de la population pédiatrique, à savoir:

- Traitement de conditionnement myéloablatif (MAC) en cas d'hémopathies malignes;
- Traitement CIR en cas d'hémopathies non malignes.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'administration de PHELINUN doit être supervisée par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments chimiothérapeutiques et dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Complications thromboemboliques

Une thromboprophylaxie doit être administrée pendant au moins les 5 premiers mois du traitement, surtout chez les patients exposés à un risque de thrombose plus important. La décision de prendre des mesures antithrombotiques prophylactiques doit être prise après une évaluation minutieuse des risques sous-jacents de chaque patient (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Si des complications thromboemboliques surviennent chez le patient, le traitement doit être arrêté et le traitement anticoagulant standard doit être initié. Une fois que le patient a été stabilisé par le traitement anticoagulant et que les complications de l'incident thromboembolique ont été prises en charge, le melphalan peut être utilisé en association avec le lénalidomide et la prednisone, ou le thalidomide et la prednisone ou la dexaméthasone peuvent être reprises à la dose initiale en fonction de l'évaluation des risques et des bénéfices. Le patient doit poursuivre le traitement anticoagulant pendant le traitement par melphalan.

Posologie

Adultes

Myélome multiple, lymphome malin (lymphome hodgkinien, non hodgkinien), leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique, (LAL et LAM), cancer de l'ovaire et adénocarcinome mammaire à une dose élevée

Le schéma posologique est le suivant: une dose entre 100 et 200 mg/m² de surface corporelle (environ 2,5 à 5,0 mg/kg de poids corporel). La dose peut être répartie de manière égale sur 2 ou 3 jours consécutifs. La greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques est nécessaire à la suite de doses supérieures à 140 mg/m² de surface corporelle.

Hémopathies malignes avant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La dose recommandée est de 140 mg/m² en une seule perfusion quotidienne ou de 70 mg/m² une fois par jour pendant deux jours consécutifs.

Population pédiatrique

Leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique à une dose élevée

Le schéma posologique est le suivant: une dose entre 100 et 200 mg/m² de surface corporelle (environ 2,5 à 5,0 mg/kg de poids corporel). La dose peut être répartie de manière égale sur 2 ou 3 jours consécutifs. La greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques est nécessaire à la suite de doses supérieures à 140 mg/m² de surface corporelle.

Neuroblastome infantile

La dose recommandée pour consolider une réponse obtenue avec un traitement conventionnel est une dose unique comprise entre 100 mg/m² et 240 mg/m² de surface corporelle (parfois répartie de manière

égale sur 3 jours consécutifs) associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La perfusion est utilisée soit seule, soit en association avec la radiothérapie et/ou d'autres médicaments cytotoxiques.

Hémopathies avant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La dose recommandée est la suivante:

- hémopathies malignes: 140 mg/m² en une seule perfusion quotidienne;
- hémopathies non malignes: 140 mg/m² en une seule perfusion quotidienne ou 70 mg/m² une fois par jour pendant deux jours consécutifs.

Populations spécifiques

Patients âgés

Il n'y a pas de recommandation de dose pour l'administration de PHELINUN aux patients âgés. Cependant, des doses conventionnelles de melphalan sont fréquemment administrées aux patients âgés. L'expérience dans l'utilisation de fortes doses de melphalan chez les patients âgés est limitée. Il convient donc de s'assurer que l'indice de performance et le fonctionnement des organes sont adéquats avant d'utiliser des doses élevées de melphalan chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

La posologie doit être adaptée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4). La clairance du melphalan, bien que variable, peut être réduite en cas d'insuffisance rénale. Le traitement à haute dose par melphalan avec sauvetage des cellules souches hématopoïétiques a été utilisé avec succès chez des patients dépendants de la dialyse et souffrant d'insuffisance rénale en phase terminale. Pour des doses intraveineuses élevées de melphalan (100 à 240 mg/m² de surface corporelle), la nécessité de réduire la dose dépend du degré d'insuffisance rénale, du fait que les cellules souches hématopoïétiques soient ou non réinfusées et du besoin thérapeutique. L'injection de melphalan ne doit pas être administrée sans sauvetage des cellules souches hématopoïétiques à des doses supérieures à 140 mg/m².

Mode d'administration

PHELINUN est destiné à un usage intraveineux uniquement.

Un risque d'extravasation pourrait être observé lorsque PHELINUN est administré par voie intraveineuse périphérique. En cas d'extravasation, l'administration doit être interrompue immédiatement et il convient de recourir à une voie veineuse centrale.

Si une forte dose de PHELINUN est administrée avec ou sans transplantation, l'administration sous forme de dilution via une voie veineuse centrale est recommandée pour éviter l'extravasation.

Il est recommandé d'injecter lentement PHELINUN sous forme de concentré (5 mg/ml) dans une solution pour perfusion rapide via le port d'injection.

Si une injection lente du concentré (5 mg/ml) dans une solution pour perfusion rapide n'est pas appropriée, PHELINUN peut être administré sous forme de solution «lente» dans une poche de perfusion en le diluant davantage avec une solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) pour injection. La durée totale entre la préparation de la solution et la fin de la perfusion ne doit pas dépasser 1 heure et 30 minutes. Lorsqu'il est dilué davantage dans une solution pour perfusion, PHELINUN a une stabilité réduite et le taux de dégradation augmente rapidement à mesure que la température augmente.

Il est recommandé de laisser la perfusion se dérouler à une température inférieure à 25 °C.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

La préparation de solutions cytotoxiques injectables doit être effectuée par des professionnels de la santé qualifiés ayant une connaissance de la manipulation des agents alkylants, dans des conditions qui garantissent la protection de l'environnement et la sécurité des professionnels de la santé.

PHELINUN doit être préparé dans une zone de préparation dédiée à cet usage. Les professionnels de la santé doivent disposer d'un équipement approprié, notamment de vêtements à manches longues, d'une protection faciale, d'une charlotte de protection, de lunettes de sécurité, de gants stériles jetables, de champs de protection des plans de travail, de conteneurs et de sacs pour la collecte des déchets. Tout conteneur cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. Les excréments et les vomissements doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes, membres du personnel, doivent être averties et éviter de manipuler PHELINUN.

Si PHELINUN entre accidentellement en contact avec la peau, cette dernière doit être lavée immédiatement et soigneusement à l'eau et au savon.

En cas de contact accidentel avec les yeux ou les muqueuses, rincez abondamment à l'eau.

Il convient d'éviter d'inhaler le produit.

Les restes du médicament ainsi que tous les matériaux ayant servi à la reconstitution et l'administration doivent être éliminés conformément aux procédures standard applicables aux produits cytotoxiques, en tenant dûment compte des exigences locales relatives à l'élimination des déchets dangereux.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (uniquement en ce qui concerne le traitement précédant la GCSH) et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le melphalan peut provoquer des lésions tissulaires locales. En cas d'extravasation, il ne doit pas être administré par injection directe dans une veine périphérique (voir rubrique 4.2).

PHELINUN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont subi récemment une radiothérapie ou une chimiothérapie en raison d'une toxicité accrue de la moelle osseuse.

La maladie veino-occlusive hépatique est une complication majeure qui peut survenir pendant le traitement par melphalan.

Les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie supérieure ou égale à trois cycles de chimiothérapie ou une transplantation de cellules progénitrices peuvent être exposés à un risque accru (voir rubrique 4.8).

Suivi

Le melphalan étant un puissant agent myélosuppresseur, il est essentiel d'accorder une attention particulière à la surveillance de la numération globulaire pour éviter une potentielle myélosuppression excessive et tout risque d'aplasie ou de défaillance irréversible de la moelle osseuse.

La cytopénie peut continuer à diminuer après l'arrêt du traitement. Ainsi, au premier signe d'une chute anormale et importante de leucocytes ou d'une thrombocytopénie grave, le traitement doit être temporairement interrompu.

Il est recommandé d'assurer une hydratation adéquate des patients et une diurèse forcée et d'administrer en prévention des agents anti-infectieux (bactériens, fongiques, viraux). L'administration de produits sanguins doit être envisagée si nécessaire.

Il est recommandé de surveiller l'état général et la fonction rénale des patients recevant des doses élevées de PHELINUN.

L'incidence des diarrhées, des vomissements et des stomatites devient la toxicité limite chez les patients recevant de fortes doses intraveineuses de PHELINUN en association avec une greffe autologue de

moelle osseuse. Le pré-traitement à la cyclophosphamide semble réduire la gravité des dommages gastro-intestinaux induits par la dose élevée de PHELINUN et la littérature devrait être consultée pour plus de détails.

Mutagénicité

Le melphalan est mutagène chez les animaux et des aberrations chromosomiques ont été observées chez les patients traités par ce médicament.

Cancérogénicité

Leucémie myéloïde aiguë (LMA) et syndromes myélodysplasiques.

Il a été rapporté que le melphalan est leucémogène (leucémie aiguë et syndromes myélodysplasiques). Certains comptes rendus font état de leucémies aiguës survenant après un traitement par le melphalan pour des pathologies telles que: amylose, mélanome malin, myélome multiple, macroglobulinémie, maladie des agglutinines froides et cancer des ovaires.

Le risque leucémogène doit être mis en balance avec le bénéfice thérapeutique potentiel lorsque l'utilisation du melphalan est envisagée, en particulier lorsqu'il est utilisé en association avec le thalidomide ou le lénalidomide et la prednisone, car il a été déterminé que ces combinaisons augmentent le risque leucémogène. Avant, pendant et après le traitement, le médecin doit examiner les patients en effectuant les contrôles habituels pour détecter le cancer à un stade précoce et commencer le traitement si nécessaire.

Tumeurs solides

L'utilisation d'agents alkylants a été liée au développement d'une deuxième tumeur maligne primitive (TMP). En particulier, lorsque le melphalan est utilisé en association avec le lénalidomide et la prednisone, et dans une moindre mesure avec le thalidomide et la prednisone, il a été associé à une augmentation du risque de TMP solide chez les patients âgés atteints d'un myélome multiple récemment diagnostiqué.

Complications thromboemboliques

L'utilisation du melphalan en association avec le lénalidomide et la prednisone ou le thalidomide ou la dexaméthasone a été associée à un risque accru de complications thromboemboliques.

En particulier chez les patients présentant des facteurs de risque accrus de thrombose, des mesures prophylactiques antithrombotiques doivent être prises en considération (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Insuffisance rénale

Comme les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent présenter une myélosuppression marquée, ces patients doivent être suivis de près.

La clairance du melphalan peut être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale qui peuvent également montrer une myélosuppression urémique. Une réduction posologique peut donc être nécessaire et ces patients doivent être étroitement surveillés (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité du melphalan administré avant une allo-GCSH chez les enfants de moins de 2 ans atteints de LAM n'ont pas été établies car les données sur l'innocuité et la survie globale (SG) ne sont pas communiquées séparément pour cette catégorie d'âge (voir les rubriques 4.8 et 5.1).

L'innocuité et l'efficacité du melphalan dans le cadre du traitement de conditionnement préalable à l'allo-GCSH chez les enfants de moins de 2 ans atteints de LAL n'ont pas été établies.

Le melphalan ne doit pas être utilisé chez les adolescents de plus de 12 ans atteints de LAM comme traitement de conditionnement suivi d'une allo-GCSH en raison d'un taux accru de mortalité liée à la transplantation (voir rubrique 5.1).

Éthanol

PHELINUN 50 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Ce médicament contient 0,4 g d'alcool (éthanol) dans chaque flacon de solvant, ce qui équivaut à 42 mg/ml (0,42 % p/v). La quantité contenue dans 10 ml de ce médicament est équivalente à 10 ml de bière ou 4 ml de vin.

PHELINUN 200 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Ce médicament contient 1,6 g d'alcool (éthanol) dans chaque flacon de solvant, ce qui équivaut à 42 mg/ml (0,42 % p/v). La quantité contenue dans 40 ml de ce médicament est équivalente à 40 ml de bière ou 17 ml de vin.

À titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, le taux d'alcoolémie est probablement d'environ 50 mg/100 ml.

L'administration concomitante de médicaments contenant du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

Adultes

Une dose de 200 mg/m² de ce médicament administrée à un adulte pesant 70 kg entraînerait une exposition à 40 mg/kg d'éthanol, ce qui peut provoquer une augmentation de la concentration d'alcool dans le sang (BAC) d'environ 6,67 mg/100 ml.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'avoir un effet chez les adultes.

Enfants et adolescents

Une dose de 240 mg/m² de ce médicament administrée à un enfant de 8 ans et pesant 30 kg entraînerait une exposition à 76,8 mg/kg d'éthanol, ce qui peut provoquer une augmentation de la concentration d'alcool dans le sang (BAC) d'environ 12,8 mg/100 ml.

Une dose de 240 mg/m² de ce médicament administrée à un adolescent de 12 ans et pesant 40 kg entraînerait une exposition à 110 mg/kg d'éthanol qui peut provoquer une augmentation de la concentration d'alcool dans le sang (BAC) d'environ 18,3 mg/100 ml.

L'alcool contenu dans cette préparation est susceptible d'affecter les enfants et les adolescents. Ces effets peuvent comprendre une sensation de somnolence et des changements de comportement. Elle peut également affecter leur capacité à se concentrer et à participer à des activités physiques.

Ce constat doit être pris en compte chez les enfants et adolescents ainsi que chez les groupes à risque élevé tels que les patients ayant une maladie du foie ou souffrant d'épilepsie.

Propylène glycol

PHELINUN 50 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Ce médicament contient 6,2 g de propylène glycol dans chaque 10 ml de solvant, ce qui équivaut à 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Ce médicament contient 24,9 g de propylène glycol dans chaque 40 ml de solvant, ce qui équivaut à 0,62 g/ml.

L'administration concomitante de tout substrat de l'alcool déshydrogénase tel que l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les enfants de moins de 5 ans.

Bien qu'il n'ait pas été démontré que le propylène glycol provoque une toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été trouvé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol à des femmes enceintes ou allaitantes doit être envisagée au cas par cas.

Un suivi médical est nécessaire chez les patients dont les fonctions rénales ou hépatiques sont altérées, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été signalés, tels que la dysfonction rénale (nécrose tubulaire aiguë), l'insuffisance rénale aiguë et la dysfonction hépatique.

Il a été rapporté, en cas d'utilisation prolongée ou à fortes doses de propylène glycol, divers effets indésirables tels que: hyperosmolalité, acidose lactique, dysfonction rénale (nécrose tubulaire aiguë), insuffisance rénale aiguë et cardiotoxicité (arythmie, hypotension); troubles du système nerveux central (dépression, coma, convulsions); dépression respiratoire, dyspnée; dysfonction hépatique; réaction hémolytique (hémolyse intravasculaire) et hémoglobinurie; ou syndrome de défaillance multiviscérale. Les effets indésirables s'inversent généralement après le sevrage du propylène glycol et, dans les cas plus graves, après une hémodialyse.

Un suivi médical est nécessaire.

Sodium

PHELINUN 50 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement exempt de sodium.

PHELINUN 200 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Ce médicament contient 62,52 mg de sodium par flacon, équivalant à 3 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Acide nalidixique

L'administration de fortes doses de PHELINUN par voie intraveineuse avec de l'acide nalidixique chez les enfants a provoqué une entérocolite hémorragique dont l'issue est fatale.

Busulfan

Il a été rapporté que, dans la population pédiatrique, dans le cadre du traitement associant le busulfan et le melphalan, l'administration de melphalan moins de 24 heures après la dernière administration orale de busulfan peut influencer le développement de toxicités.

Cyclosporine

L'insuffisance rénale a été décrite chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse, qui ont reçu un traitement de préconditionnement par melphalan intraveineux à forte dose et ont ensuite reçu de la cyclosporine pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte.

Vaccins vivants atténués

Un risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle a été décrit. Ce risque est accru chez les patients qui sont déjà immunodéprimés par leur maladie sous-jacente. Il est recommandé d'utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il en existe un (poliomyélite).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Comme pour tous les traitements cytotoxiques, les patients hommes et femmes qui reçoivent du melphalan doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces et fiables jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du melphalan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque pour l'homme n'est pas connu, mais en raison des propriétés mutagènes et de la similarité

structurale du melphalan avec des composés tératogènes connus, il est possible que le melphalan puisse induire des malformations congénitales chez les nouveaux-nés des patients traités.

L'utilisation du melphalan comme traitement anticancéreux doit être évitée autant que possible pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. Dans chaque cas, il convient d'évaluer le bénéfice du traitement par rapport au risque potentiel pour le fœtus.

La GCSH est contre-indiquée chez les femmes enceintes. Par conséquent, le melphalan est contre-indiqué pendant la grossesse pour cette indication (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ignore si le melphalan ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison de ses propriétés mutagènes, le melphalan est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Le melphalan provoque une suppression de la fonction ovarienne chez les femmes pré-ménopausées, ce qui entraîne une aménorrhée chez un nombre important de patientes.

Des études animales ont montré que le melphalan peut avoir un effet néfaste sur la spermatogenèse (voir rubrique 5.3). Par conséquent, il est possible que le melphalan puisse provoquer une stérilité temporaire ou permanente chez les patients de sexe masculin. Il est conseillé de recourir à la cryoconservation du sperme avant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le melphalan a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est probable que certains effets indésirables du melphalan, comme les nausées et les vomissements, pourraient affecter cette aptitude. Ce médicament contient également de l'alcool, qui est susceptible d'affecter les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient des hématotoxicités et des toxicités gastro-intestinales, ainsi que des troubles du système immunitaire, considérés comme des conséquences attendues de la myélosuppression. Les infections, les maladies aiguës et chroniques du greffon contre l'hôte (GvHD) ont été signalées comme les principales causes de morbidité et de mortalité dans le cadre de l'allo-GCSH. L'insuffisance de la moelle osseuse, la stomatite, l'inflammation des muqueuses, les hémorragies gastro-intestinales, la diarrhée, les nausées, les vomissements, l'aménorrhée, les troubles ovariens et la ménopause prématurée ont également été couramment rapportés.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables des médicaments (EIM) décrits dans cette rubrique ont été identifiés à partir des informations contenues dans d'autres produits contenant du melphalan, de l'examen de la littérature publiée et de la base de données européenne EudraVigilance concernant l'utilisation du melphalan dans le cadre de régimes combinés pour la mise en place d'allo-GCSH. À l'exception du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique identifiés pour un seul patient, les EIM signalés pour au moins deux patients ont été saisis dans le tableau ci-dessous.

Les fréquences sont décrites comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infection
	Peu fréquent	Choc septique
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Peu fréquent	Tumeurs primitives secondaires, leucémie aiguë myéloïde secondaire et syndrome myélodysplasique
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Myélosuppression entraînant une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie
	Peu fréquent	Microangiopathie thrombotique
	Rare	Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	Très fréquent	Maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique
	Rare	Hypersensibilité (urticaire, œdème, éruptions cutanées et choc anaphylactique)
	Fréquence indéterminée	Lymphohistiocytose hémophagocytaire
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Hémorragie intracrânienne
Affections cardiaques	Rare	Arrêt cardiaque
	Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, épanchement péricardique
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hémorragie, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Maladie pulmonaire interstitielle, Fibrose pulmonaire, Syndrome de pneumonie idiopathique, Hémorragie pulmonaire, Insuffisance respiratoire, Syndrome de détresse respiratoire aiguë, Pneumonite
	Fréquence indéterminée	Hypertension pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, Nausées, Vomissements, Stomatite, Hémorragie gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatotoxicité, Maladie hépatique veino-occlusive
	Rare	Test hépatique anormal, Jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie après une forte dose
	Fréquent	Alopécie après une dose conventionnelle
	Peu fréquent	Rash maculopapuleux, alopécie
	Rare	Prurit
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse épidermique toxique
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale
	Fréquence indéterminée	Cystite hémorragique, Syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Aménorrhée, Carence ovarienne, Trouble ovarien, Ménopause prématurée, Azoospermie
	Fréquent	Inflammation des muqueuses, Syndrome de défaillance multiviscérale, Pyrexie

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Sensation de chaleur, Paresthésie
Investigations	Fréquence indéterminée	Augmentation de la créatininémie

Description de certains effets indésirables

Les infections et la GvHD, bien qu'elles ne soient pas directement liées au melphalan, ont été les principales causes de morbidité et de mortalité, en particulier dans le cadre de la transplantation allogénique.

Infections et infestations

Tous les patients de la population cible sont exposés au risque d'infection en raison de leur statut immunodéficient. La myélosuppression et les effets immunosuppresseurs induits par le melphalan peuvent faciliter le développement d'infections qui peuvent avoir une issue fatale dans les manifestations les plus graves. L'adoption de mesures prophylactiques telles que l'administration d'agents anti-infectieux peut être utile.

Maladie du greffon contre l'hôte

La GvHD est une complication très courante dans le cadre de l'allo-GCSH. Jusqu'à 60 % des patients développent une GvHD aiguë et/ou chronique. La gravité de la GvHD peut varier de légère à fatale dans les manifestations les plus graves de la maladie. L'apparition de la GvHD peut être évitée en utilisant à titre de prévention une thérapie immunosuppressive après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Sur la base des rapports de sécurité identifiés dans la littérature, la population pédiatrique semble plus susceptible de développer des complications respiratoires que les adultes. En particulier, il a été rapporté que les complications respiratoires mortelles étaient plus fréquentes chez les nourrissons de moins de 2 ans que chez les enfants et les adolescents.

Affections gastro-intestinales

Sur la base des rapports de sécurité identifiés dans la littérature, la population pédiatrique semble plus susceptible de développer des complications gastro-intestinales.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Les effets gastro-intestinaux, notamment les nausées et les vomissements, sont les signes les plus probables d'un surdosage intraveineux aigu. Des dommages à la muqueuse gastro-intestinale peuvent également se produire. Des diarrhées, parfois hémorragiques, ont été rapportées après un surdosage intraveineux. Le principal effet toxique est la myélosuppression, entraînant une anémie, une neutropénie et une thrombocytopénie.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique. Le bilan sanguin doit être suivi de près pendant au moins quatre semaines après le surdosage jusqu'à ce qu'il y ait des preuves de guérison.

Le traitement doit être symptomatique: transfusion sanguine, antibiothérapie, facteurs de croissance hématopoïétiques si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, agents antinéoplasiques, agents alkylants, analogues de la moutarde à l'azote, code ATC: L01AA03.

Mécanisme d'action

Le melphalan est un agent alkylant bifonctionnel qui empêche la séparation et la réplication de l'ADN. Il forme des intermédiaires de carbonium à partir de chacun des deux groupes bis-2-chloroéthyle et permet l'alkylation par liaison covalente avec 7-azote de la guanine dans l'ADN, ce qui permet de réticuler les deux chaînes d'ADN et d'empêcher ainsi la réplication cellulaire.

Sécurité et efficacité cliniques

La documentation sur la sécurité et l'efficacité de PHELINUN en combinaison avec d'autres médicaments cytotoxiques provient d'une revue de la littérature. Au total, les études font état de résultats d'efficacité pour 3 096 patients, dont 607 proviennent d'études faisant état de résultats uniquement dans la population pédiatrique (moins de 18 ans). Les paramètres de ces études étaient la survie globale (SG), la survie sans maladie (DFS), la survie sans événement (EFS) et la mortalité sans rechute (NRM). Les résultats des études cliniques publiées soutenant l'efficacité du melphalan sont résumés ci-dessous, répartis entre la population adulte et la population pédiatrique.

Adultes

Baron et al., 2015

Cette étude rétrospective, réalisée par le groupe de travail sur la leucémie aiguë du Groupe européen pour la transplantation de sang et de moelle, a comparé les résultats d'une cohorte de 394 patients atteints de LAM recevant une GCSH d'un donneur frère ou sœur après un traitement à base de fludarabine et de busulfan (n=218) ou à base de fludarabine et de melphalan (n=176). La dose de busulfan était comprise entre 7,1 et 8,9 mg/kg [oral] ou entre 6,0 et 6,9 mg/kg [intraveineux]; la dose de melphalan était comprise entre 130 et 150 mg/m². Les deux traitements sont considérés comme des traitements de conditionnement à intensité réduite (CIR).

On a constaté une réduction statistiquement significative du risque de rechute à 2 ans pour le traitement à base de fludarabine et de melphalan (FM) par rapport au traitement à base de fludarabine et de busulfan (FB) chez les patients atteints de LAM (FM 20 %, FB 30%; p=0,007), ce qui a été confirmé par une analyse multivariée (RR 0,5, IC 95 % 0,3-0,8, p=0,01).

Kawamura et al., 2017

Cette étude rétrospective réalisée au Japon a comparé les résultats des transplantations de patients âgés de 50 ans ou plus atteints de LAM, de LAL ou de SMD après l'administration de fludarabine et de melphalan (140 mg/m² i.v.) (FM, n=423), fludarabine avec des doses intermédiaires de busulfan (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n=463) et fludarabine avec des doses plus élevées de busulfan (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n=721). Le FM et le FB2 sont considérés comme des traitements CIR et le FB4 comme un traitement MAC. On a constaté une réduction statistiquement significative du risque de rechute à 3 ans pour le traitement à base de fludarabine et de melphalan par rapport à la dose intermédiaire de

fludarabine et busulfan (FB2) chez les patients atteints de LAM/LAL/SMD (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; $p=0,0027$), confirmée par une analyse multivariée (RR 0,56, IC 95 % 0,42-0,74, $p<0,001$).

Eom et al., 2013

Cette étude cas-témoin réalisée en Corée du Sud chez des patients à haut risque atteints de LAL, en première ou deuxième rémission complète, a comparé les résultats après un traitement CIR (melphalan 140 mg/m² et fludarabine 150 mg/m²; n=60) ou un traitement MAC (TBI 13,2 Gy + cyclophosphamide 120 mg/kg; n=120) dans l'allo-GCSH. Le taux de survie globale à 5 ans pour le traitement à base de fludarabine et de melphalan était de 54,5 %. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative du taux de SG à 5 ans pour le traitement à base de fludarabine et de melphalan par rapport à l'irradiation corporelle totale combinée à la cyclophosphamide chez les patients à haut risque atteints de LAL, bien que les patients CIR soient plus âgés ou présentent davantage de comorbidités et ne soient donc pas admissibles à un conditionnement myéloablatif.

Population pédiatrique

Hémopathies malignes

Trois études rétrospectives ont démontré la sécurité et l'efficacité de PHELINUN en association avec d'autres médicaments cytotoxiques avant la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques dans la population pédiatrique souffrant d'hémopathies malignes, dont la LAM et le SMD.

Lucchini et al. 2017

Cette étude rétrospective, réalisée par le groupe de travail sur la leucémie aiguë du Groupe européen pour la transplantation de sang et de moelle, a comparé les résultats observés chez des enfants âgés de > 2 à < 18 ans subissant une première allo-GCSH d'un donneur frère ou sœur apparié(e) ou d'un donneur non apparenté pour la prise en charge d'une LAM en CR1 après avoir reçu soit du busulfan associé à du cyclophosphamide et du melphalan (140 mg/m²) (n=133), soit du busulfan associé au cyclophosphamide (n=389) ou une irradiation corporelle totale associée au cyclophosphamide (n=109). Tous sont considérés comme MAC.

On a constaté une réduction statistiquement significative du taux de rechute à 5 ans pour le busulfan associé au cyclophosphamide et au melphalan (BuCyMel) par rapport à l'irradiation corporelle totale associée au cyclophosphamide (TBICy) et au busulfan associé au cyclophosphamide (BuCy): (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %; $p<0,01$) confirmé par une analyse multivariée (RR 0,44, IC 95 % 0,25-0,80; $p<0,01$).

Le taux de SG et le taux de NRM à 5 ans pour le traitement BuCyMel étaient de 76,6 % et 10,8 %, sans différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne la SG ou le taux de NRM à 5 ans en analyse multivariée.

Locatelli et al., 2015

Cette étude rétrospective, réalisée par le groupe AIEOP, a analysé les résultats de 143 enfants dont 39 patients entre 0-1 an et 17 entre 1-2 ans qui ont reçu une allo-GCSH pour consolider la rémission après l'obtention de la CR1 dans la LAM. Le traitement de conditionnement était le busulfan, le cyclophosphamide et le melphalan (140 mg/m²).

Dans une analyse de sous-groupe de différentes catégories d'âge (< 1 an, 1-2 ans, 2-10 ans, > 10 ans), il n'y a pas eu de différence statistiquement significative dans la survie sans maladie à 8 ans. L'analyse de l'association de l'âge et des paramètres de SG et MLT n'a pas été rapportée.

Strahm et al., 2011

Cette étude rétrospective, réalisée par le groupe de travail européen des SMD dans l'enfance, a analysé 97 enfants atteints de SMD traités par allo-GCSH après induction du traitement par BuCyMel (melphalan 140 mg/m² en dose unique). Le taux de SG était de 63 %, le taux d'EFS de 59 % et le taux de rechute était de 21 % à 5 ans.

L'étude de Lucchini et al. de 2017 n'incluait pas les enfants de moins de deux ans, et l'étude de Locatelli et al. de 2015 n'a pas rapporté séparément les SG, les données de sécurité ni les MLT pour cette catégorie d'âge. En outre, dans l'étude de Sauer et al. de 2019, qui évalue le traitement par BuCyMel chez les enfants atteints de LAM, la MLT est corrélée avec l'âge avec un taux de 9 % chez les enfants de moins

de 12 ans et de 31 % chez les enfants plus âgés et les adolescents. Par conséquent, la sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 2 ans atteints de LAM n'ont pas été établies et le melphalan ne doit pas être utilisé chez les enfants de plus de 12 ans atteints de LAM (voir rubrique 4.4).

Maladies hématologiques non malignes

Dix études ont évalué la sécurité et l'efficacité de PHELINUN en association avec d'autres médicaments cytotoxiques avant l'allo-GCSH chez un total de 504 patients, y compris la population pédiatrique (tranche d'âge de 2 mois à 18 ans), atteints d'hémopathies non malignes telles que: thalassémie, drépanocytose, lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) et maladie lymphoproliférative liée à l'X, immunodéficiência combinée et immunodéficiência variable commune, déficit immunitaire combiné sévère (SCID), anémie non-Fanconi, insuffisance médullaire et troubles métaboliques.

La plupart des études ont utilisé un traitement CIR à base d'alemtuzumab, de fludarabine et de melphalan 140 mg/m². La plus grande étude a été réalisée par Marsh et al. 2015.

Marsh et al. 2015

Dans cette étude rétrospective sur l'allo-GCSH dans les hémopathies non malignes, 210 enfants ont reçu un traitement CIR à base d'alemtuzumab, de fludarabine et de melphalan 140 mg/m². Le taux de SG rapporté à 1 an était de 78 % et à 3 ans de 69 %. L'EFS sur trois ans était de 84% pour les patients ayant subi une transplantation avec un donneur apparenté compatible HLA contre 64 %, 57 % et 14 % pour les patients ayant subi une transplantation avec un donneur non apparenté compatible, un donneur avec 1 allèle incompatible, ou un donneur avec 2 allèles incompatibles, respectivement (P < 0,001). Cinq pour cent des patients ont dû subir une retransplantation en raison de la perte du greffon.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du melphalan par voie orale est très variable, tant en ce qui concerne le délai avant la première apparition du médicament dans le plasma que la concentration plasmatique maximale.

Dans les études sur la biodisponibilité absolue du melphalan, la biodisponibilité absolue moyenne se situait entre 56 et 85 %.

L'administration intraveineuse peut être utilisée pour éviter la variabilité de l'absorption associée au traitement myéloablatif.

Distribution

Le melphalan est distribué dans la plupart des tissus de l'organisme. Il est modérément lié aux protéines plasmatiques, la liaison signalée variant entre 69 % et 78 %. Il existe des preuves que la liaison aux protéines est linéaire dans la gamme des concentrations plasmatiques habituellement atteintes dans le cadre d'un traitement à dose standard, mais que la liaison peut devenir dépendante de la concentration aux concentrations observées dans le cadre d'un traitement à dose élevée. L'albumine sérique est la principale protéine de liaison, représentant environ 55 à 60 % de la liaison, et 20 % est liée à l'alpha-1-glycoprotéine. En outre, des études sur la liaison du melphalan ont révélé l'existence d'un composant irréversible attribuable à la réaction d'alkylation avec les protéines plasmatiques.

Chez 28 patients atteints de diverses tumeurs malignes et ayant reçu des doses comprises entre 70 et 200 mg/m² de surface corporelle en perfusion de 2 à 20 minutes, les volumes moyens de distribution à l'état d'équilibre et au compartiment central étaient respectivement de 40,2 ± 18,3 litres et 18,2 ± 11,7 litres.

Le melphalan présente une pénétration limitée de la barrière hémato-encéphalique. Plusieurs enquêteurs ont prélevé du liquide céphalorachidien et n'ont trouvé aucun médicament mesurable. De faibles concentrations de liquide céphalorachidien (~10 % de celles présentes dans le plasma) ont été observées dans une seule étude à forte dose chez les enfants.

Biotransformation

L'hydrolyse chimique du melphalan en monohydroxymelphalan et dihydroxymelphalan est la voie métabolique la plus importante chez l'homme. Ces métabolites sont inactifs.

Les données *in vivo* et *in vitro* suggèrent que la dégradation spontanée plutôt que le métabolisme enzymatique est le principal déterminant de la demi-vie du médicament chez l'homme.

Élimination

Chez 15 enfants et 11 adultes ayant reçu de fortes doses de melphalan par voie intraveineuse (140 mg/m² de surface corporelle) avec diurèse forcée, les demi-vies initiales et terminales moyennes ont été respectivement de 6,5 ± 3,6 min et 41,4 ± 16,5 min. Des demi-vies initiales et terminales moyennes de 8,8 ± 6,6 min et 73,1 ± 45,9 min, respectivement, ont été enregistrées chez 28 patients atteints de diverses tumeurs malignes et ayant reçu des doses comprises entre 70 et 200 mg/m² de surface corporelle en perfusion de 2 à 20 min. La clairance moyenne était de 564,6 ± 159,1 ml/min.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

La clairance du melphalan peut être réduite en cas d'insuffisance rénale (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Patients âgés

Aucune corrélation n'a été démontrée entre l'âge et la clairance du melphalan ou avec la demi-vie d'élimination terminale du melphalan (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagenicité

Le melphalan était mutagène dans la *Salmonella typhimurium*. Le melphalan a provoqué des aberrations chromosomiques *in vitro* (cellules de mammifères) et *in vivo* (rongeurs). Des informations cliniques sur la toxicité potentielle du melphalan sont fournies aux rubriques 4.4 et 4.6.

Cancérogénicité

On a signalé que le melphalan, comme d'autres agents alkylants, est leucémogène. Certains comptes rendus font état de leucémies aiguës survenant après un traitement par le melphalan pour des pathologies telles que: amylose, mélanome malin, myélome multiple, macroglobulinémie, maladie des agglutinines froides et cancer des ovaires.

Le bénéfice thérapeutique potentiel lorsqu'on envisage l'utilisation du melphalan doit être mis en balance avec le risque pouvant survenir.

Toxicité pour la reproduction et la fertilité

Le melphalan s'est révélé tératogène chez le rat après une exposition à une dose unique lors d'études de toxicité pour la reproduction. Dans les études de toxicité pour la reproduction à doses répétées, le melphalan s'est révélé toxique pour la mère et a induit des malformations congénitales.

Une dose unique de melphalan chez des souris mâles a induit une cytotoxicité et des aberrations chromosomiques dans les spermatozoïdes. Chez les souris femelles, une réduction du nombre de petits par portée a été observée. Après la guérison, le nombre de petits par portée a également diminué avec le temps, ce qui est lié à une réduction du nombre de follicules.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Povidone

Solvant

Eau pour préparations injectables

Propylène glycol

Éthanol

Citrate de sodium

6.2 Incompatibilités

PHELINUN n'est pas compatible avec les solutions pour perfusion contenant du glucose.

Il est recommandé d'utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

PHELINUN 50 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Flacon avant ouverture

3 ans.

PHELINUN 200 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Flacon avant ouverture

30 mois.

Après reconstitution et dilution

Après reconstitution et dilution, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 1 heure et 30 minutes à 25 °C. Par conséquent, la durée totale entre la reconstitution et la dilution et la fin de la perfusion ne doit pas dépasser 1 heure et 30 minutes.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

La solution reconstituée ne doit pas être réfrigérée, car cela provoquerait des précipitations.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas réfrigérer.

Conserver les flacons dans leur emballage extérieur de façon à les protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre

Flacon en verre de type I fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle enduit et scellé par un capuchon rabattable en aluminium.

Solvant

Flacon en verre de type I fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle enduit et scellé par un capuchon rabattable en aluminium.

Conditionnement: un flacon contenant 50 mg ou 200 mg de melphalan et un flacon contenant 10 ml ou 40 ml de solvant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la solution PHELINUN

La poudre doit être reconstituée immédiatement après l'ouverture du flacon.

PHELINUN doit être préparé à une température inférieure à 25 °C, en reconstituant la poudre lyophilisée avec 10 ml ou 40 ml de solvant et en agitant immédiatement et vigoureusement jusqu'à l'obtention d'une solution claire, sans particules visibles. Seules les solutions limpides et dépourvues de particules doivent être utilisées.

À moins que le concentré ne soit administré dans une solution de perfusion rapide par un orifice d'injection, la solution reconstituée doit être diluée davantage avant l'administration avec un volume approprié de solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) pour injection afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 0,45 et 4,0 mg/ml.

Le concentré et la solution de PHELINUN ont une stabilité limitée et doivent être préparés immédiatement avant l'utilisation.

La durée maximale entre la reconstitution et la dilution de la solution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et la fin de la perfusion est de 1 heure et 30 minutes.

Manipulation et élimination

Les procédures de manipulation et d'élimination en toute sécurité des agents antinéoplasiques doivent être suivies par les professionnels de la santé ou le personnel médical et doivent être conformes aux recommandations en vigueur pour les médicaments cytotoxiques (voir rubrique 4.2).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italie
Tél.: + 39 0240700445
Courrier électronique: adienne@adienne.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PHELINUN 50 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

melphalan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 50 mg de melphalan (sous forme de chlorhydrate de melphalan)

Après reconstitution avec 10 ml de solvant, la concentration finale de la solution est de 5 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients:

Poudre: acide chlorhydrique et povidone

Solvant: eau pour injections, propylène glycol, éthanol et citrate de sodium. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon contenant 50 mg de poudre

Un flacon contenant 10 ml de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution/dilution: le produit doit être utilisé immédiatement.

Voir la notice pour plus d'informations.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas réfrigérer.

Conserver les flacons dans leur emballage extérieur de façon à les protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1487/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille soumise

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon contenant de la poudre

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PHELINUN 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

melphalan

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 mg

6. AUTRE

Cytotoxique

ADIENNE S.r.l. S.U.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon contenant du solvant

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour PHELINUN 50 mg

2. MODE D'ADMINISTRATION

À des fins de dissolution uniquement.

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 ml

6. AUTRE

ADIENNE S.r.l. S.U.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PHELINUN 200 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion
melphalan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 200 mg de melphalan (sous forme de chlorhydrate de melphalan)
Après reconstitution avec 40 ml de solvant, la concentration finale de la solution est de 5 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients:

Poudre: acide chlorhydrique et povidone

Solvant: eau pour injections, propylène glycol, éthanol et citrate de sodium. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon contenant 200 mg de poudre
Un flacon contenant 40 ml de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution/dilution: le produit doit être utilisé immédiatement.
Voir la notice pour plus d'informations.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas réfrigérer.

Conserver les flacons dans leur emballage extérieur de façon à les protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1487/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille soumise

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Flacon contenant de la poudre

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PHELINUN 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

melphalan

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 200 mg de melphalan (sous forme de chlorhydrate de melphalan)

Après reconstitution avec 40 ml de solvant, la concentration finale de la solution est de 5 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: acide chlorhydrique et povidone. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon contenant 200 mg de poudre

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution/dilution: le produit doit être utilisé immédiatement.

Consulter la notice pour des informations complémentaires.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas réfrigérer.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1487/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon contenant du solvant

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour PHELINUN 200 mg

2. MODE D'ADMINISTRATION

À des fins de dissolution uniquement.

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

40 ml

6. AUTRE

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

PHELINUN 50 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion melphalan

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que PHELINUN et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PHELINUN
3. Comment utiliser PHELINUN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver PHELINUN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que PHELINUN et dans quels cas est-il utilisé

PHELINUN contient la substance active appelée melphalan qui appartient à un groupe de médicaments appelés cytotoxiques (également appelés chimiothérapie) et qui agit en réduisant le nombre de certaines cellules.

PHELINUN peut être utilisé, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments ou avec l'irradiation totale du corps pour le traitement des affections suivantes:

- différents types de cancer de la moelle osseuse: myélome multiple, leucémie aiguë lymphoblastique (également appelée leucémie aiguë lymphocytaire LAL) et leucémie aiguë myéloïde (LAM)
- lymphome malin (lymphome hodgkinien et non hodgkinien) - cancer qui affecte certains types de globules blancs appelés lymphocytes (cellules qui luttent contre les infections)
- le neuroblastome, un type de cancer qui se développe à partir de cellules nerveuses anormales dans l'organisme
- le cancer des ovaires avancé
- le cancer du sein avancé

PHELINUN est également utilisé, en combinaison avec d'autres médicaments cytotoxiques, comme médicament de préparation **avant la transplantation de cellules souches du sang** pour traiter le cancer du sang chez les adultes et le cancer et des maladies non cancéreuses du sang dans la population pédiatrique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PHELINUN

Si vous avez des doutes, n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin.

Ne prenez jamais PHELINUN

- si vous êtes allergique au melphalan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- si vous êtes enceinte (uniquement en ce qui concerne le traitement préalable à la transplantation de cellules souches du sang) ou si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Si vous allez être traité avec le melphalan, un contrôle minutieux du sang sera effectué car ce médicament est un puissant cytotoxique qui entraîne une profonde diminution des cellules sanguines.

Avant le traitement par melphalan, informez votre médecin si l'un des points suivants s'applique à vous:

- si vous avez reçu récemment une radiothérapie ou des médicaments anticancéreux car ils diminuent fréquemment le nombre de cellules sanguines;
- si vous présentez des signes d'infection (fièvre, frissons, etc.). En cas de traitement par melphalan, votre médecin peut vous prescrire des médicaments tels que des antibiotiques, des antifongiques ou des antiviraux pour prévenir les infections. Votre médecin peut également envisager de vous donner des produits sanguins (par exemple, des globules rouges et des plaquettes);
- si vous allez vous faire vacciner ou si vous avez été récemment vacciné. En effet, certains vaccins vivants atténués (comme la polio, la rougeole, les oreillons et la rubéole) peuvent vous donner une infection pendant que vous êtes traité avec le melphalan;
- si vous avez des problèmes de rein ou une insuffisance rénale (vos reins ne fonctionnent pas assez bien). Dans ce cas, la dose de PHELINUN doit être réduite;
- si vous avez déjà eu un caillot de sang dans une veine (thrombose). L'utilisation du melphalan en combinaison avec le lénalidomide et la prednisone ou le thalidomide ou la dexaméthasone peut augmenter le risque de développement de caillots sanguins. Votre médecin peut décider de vous donner des médicaments pour prévenir ces derniers.

Une hydratation adéquate et une diurèse forcée (grand volume de liquide donné dans la veine par un goutte à goutte) sont recommandées lorsqu'on vous donne du melphalan.

Enfants et adolescents

Les enfants et les adolescents présentent un risque plus élevé de développer de graves complications respiratoires et gastro-intestinales. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si des troubles respiratoires ou gastro-intestinaux surviennent.

Le melphalan ne doit pas être utilisé comme médicament de préparation avant une transplantation de cellules souches du sang, chez les adolescents de plus de 12 ans atteints de leucémie aiguë myéloïde. La sécurité et l'efficacité de l'utilisation du melphalan comme préparation médicamenteuse avant une transplantation de cellules souches du sang chez les enfants de moins de 2 ans pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde et de la leucémie aiguë lymphoblastique n'ont pas été établies.

Autres médicaments et PHELINUN

Veillez avertir votre médecin ou infirmière si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans prescription.

En particulier, informez votre médecin ou votre infirmière si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes:

- vous prenez d'autres médicaments cytotoxiques (chimiothérapie)
- vous vous êtes fait vacciner ou vous avez été récemment vacciné (voir les avertissements et les précautions) en raison d'une éventuelle maladie générale pouvant entraîner une issue fatale
- vous prenez de l'acide nalidixique (un antibiotique utilisé pour traiter les infections urinaires). Il peut provoquer une entérocolite hémorragique mortelle chez les enfants lorsqu'il est administré en association avec le melphalan

- vous prenez du busulfan (utilisé pour traiter un certain type de cancer). Chez les enfants, il a été signalé que l'administration de melphalan moins de 24 heures après la dernière administration orale de busulfan peut influencer le développement de toxicités.

Des cas d'altération de la fonction rénale ont été signalés lorsque la cyclosporine est ensuite utilisée pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte après une transplantation de cellules souches du sang.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Grossesse

La transplantation de cellules souches du sang est contre-indiquée chez la femme enceinte. Pour les autres indications, le traitement par melphalan n'est pas recommandé pendant la grossesse car il peut causer des dommages permanents au fœtus.

Si vous êtes déjà enceinte, il est important de consulter votre médecin avant de recevoir le melphalan. Vous et votre médecin devrez examiner les risques et les bénéfices du traitement par melphalan pour vous et votre bébé.

Vous devez prendre des précautions contraceptives adéquates pour éviter toute grossesse pendant que vous ou votre partenaire prenez du melphalan et pendant les 6 mois qui suivent.

Allaitement

On ignore si le melphalan passe dans le lait maternel. Ne pas allaiter pendant le traitement avec PHELINUN.

Fertilité

Le melphalan peut affecter les ovaires ou les spermatozoïdes, ce qui peut provoquer la stérilité (incapacité d'avoir un enfant).

Chez la femme, l'ovulation, et par conséquent les menstruations, peuvent s'arrêter (aménorrhée). Chez l'homme, d'après les résultats d'études animales, il peut y avoir une absence ou une faible quantité de spermatozoïdes viables. Il est donc conseillé aux hommes de consulter un médecin afin de réaliser une conservation de sperme avant tout traitement.

Contraception masculine et féminine

Il est recommandé aux hommes et aux femmes qui reçoivent du melphalan de prendre des précautions contraceptives efficaces pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer des nausées et des vomissements, ce qui peut réduire votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Ce médicament contient également de l'alcool, qui est susceptible d'affecter les enfants et les adolescents (voir ci-dessous pour plus d'informations).

PHELINUN contient de l'éthanol (alcool)

Ce médicament contient 0,4 g d'alcool (éthanol) dans chaque flacon de solvant, ce qui équivaut à 42 mg/ml (0,42% p/v). La quantité obtenue dans le flacon de solvant de ce médicament équivaut à 10 ml de bière ou 4 ml de vin.

Adultes

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'avoir un effet chez les adultes.

La quantité d'alcool dans ce médicament peut altérer les effets d'autres médicaments.

Si vous utilisez d'autres médicaments, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Voir également les informations ci-dessus sous la rubrique «Grossesse».

Si vous êtes dépendant de l'alcool, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Enfants et adolescents

L'alcool contenu dans cette préparation est susceptible d'affecter les enfants et les adolescents. Ces effets peuvent comprendre une sensation de somnolence et des changements de comportement. Elle peut également affecter leur capacité à se concentrer et à participer à des activités physiques. Si vous souffrez d'épilepsie ou de problèmes de foie, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

La quantité d'alcool dans ce médicament peut altérer les effets d'autres médicaments.

Si vous utilisez d'autres médicaments, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Voir également les informations ci-dessus sous la rubrique «Grossesse».

Si vous êtes dépendant de l'alcool, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

PHELINUN contient du propylène glycol

Ce médicament contient 6.2 g de propylène glycol dans chaque 10 ml de solvant, ce qui équivaut à 0.62 g/ml.

Si votre enfant a moins de 5 ans, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de lui donner ce médicament, en particulier s'il utilise d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ne prenez pas ce médicament, sauf sur recommandation de votre médecin. Voir également les informations ci-dessus sous la rubrique «Grossesse».

Si vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins, ne prenez pas ce médicament, sauf sur recommandation de votre médecin. Votre médecin peut effectuer des contrôles supplémentaires pendant que vous prenez ce médicament.

Le propylène glycol contenu dans ce médicament peut avoir les mêmes effets que la consommation d'alcool et augmenter la probabilité de survenue d'effets indésirables.

N'utilisez ce médicament que s'il est recommandé par un médecin. Votre médecin peut effectuer des contrôles supplémentaires pendant que vous prenez ce médicament.

PHELINUN contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement exempt de sodium.

3. Comment PHELINUN est-il administré?

PHELINUN sera toujours administré par un professionnel de santé ayant l'expérience des médicaments anticancéreux.

Votre médecin calculera la dose de PHELINUN en fonction de la surface ou du poids de votre corps, de votre maladie et du bon fonctionnement de vos reins.

Lorsque PHELINUN est utilisé comme traitement avant une transplantation de cellules souches du sang, il est toujours administré en combinaison avec d'autres médicaments.

Utilisation chez l'adulte

La dose recommandée se situe entre 100 et 200 mg/m² de surface corporelle. La dose peut être répartie de manière égale sur 2 ou 3 jours consécutifs.

Utilisation dans la population pédiatrique

Le schéma posologique est le suivant: une dose comprise entre 100 et 240 mg/m² de surface corporelle. La dose peut être répartie de manière égale sur 2 ou 3 jours consécutifs.

Utilisation chez les patients présentant un ralentissement de la fonction rénale

La dose est généralement plus faible en fonction de la gravité du problème rénal.

Administration

PHELINUN sera administré par perfusion (goutte à goutte) dans votre veine.

Si PHELINUN est accidentellement perfusé en dehors de la veine et dans le tissu environnant ou s'il fuit de la veine dans le tissu environnant, l'administration de PHELINUN doit être interrompue immédiatement car elle peut provoquer de graves lésions tissulaires. Cela entraîne généralement des douleurs telles que des picotements et des brûlures. Si les patients sont dans l'incapacité d'exprimer qu'ils ressentent une douleur, il faut observer si d'autres signes tels que la rougeur et le gonflement du site d'injection se produisent.

Si vous avez pris plus de PHELINUN que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir reçu une dose excessive ou avoir manqué une dose, dites-le à votre médecin ou à votre infirmière.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez contacter immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière si vous ressentez l'un des effets secondaires suivants.

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'un patient sur 10)

- Maladie du greffon contre l'hôte après une transplantation de cellules souches du sang (lorsque les cellules transplantées attaquent votre corps, ce qui peut mettre votre vie en danger)
- Diminution des cellules et des plaquettes circulant dans le sang, ce qui peut entraîner une anémie (diminution du nombre de globules rouges), des saignements anormaux, des hématomes
- Alopecie (perte de cheveux) - pour les fortes doses

Effets indésirables fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10):

- Infection parfois grave et potentiellement mortelle
- Hémorragie gastro-intestinale
- Nausées
- Vomissements
- Diarrhée
- Inflammation dans et autour de la bouche (stomatite)
- Dysfonctionnement de deux ou plusieurs systèmes d'organes pouvant causer un malaise et mettre la vie en danger
- Fièvre, frissons
- Absence de cycles menstruels (aménorrhée)
- Troubles de la fonction de reproduction féminine pouvant entraîner un dysfonctionnement ovarien et une ménopause prématurée
- Pour les hommes: l'absence de spermatozoïdes dans le sperme (azoospermie)
- Alopecie (perte de cheveux) - pour des doses normales

Effets indésirables peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100):

- Choc septique
- Progression, rechute ou récurrence d'un cancer, apparition d'un nouveau cancer
- Leucémie, syndrome myélodysplasique (certains types de cancer du sang)
- Troubles respiratoires: insuffisance respiratoire, essoufflement (syndrome de détresse respiratoire aiguë), inflammation des poumons (pneumonite, syndrome de pneumonie idiopathique), épaississement des tissus des poumons (maladie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire), hémorragie pulmonaire
- Formation de caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins du corps, endommageant le cerveau, les reins et le cœur
- Hémorragie cérébrale
- Troubles hépatiques: lésion toxique du foie, blocage d'une veine du foie
- Trouble cutané: rougeur de la peau avec de petites bosses confluentes (éruption maculo-papuleuse)
- Lésions rénales (lésions rénales aiguës, syndrome néphrotique), réduction de la fonction rénale

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 1 000):

- Réaction allergique grave et parfois mortelle; les signes peuvent comprendre l'urticaire, l'œdème, les éruptions cutanées, la perte de conscience, la respiration laborieuse, l'hypotension, l'insuffisance cardiaque et la mort
- Collapsus (dû à un arrêt cardiaque)
- Prurit
- Des problèmes de foie qui peuvent apparaître lors de vos analyses de sang ou provoquer une jaunisse (jaunissement du blanc des yeux et de la peau)
- Maladie dans laquelle les globules rouges sont décomposés prématurément - ce qui peut vous rendre très fatigué, essoufflé et étourdi et peut vous donner des maux de tête ou rendre votre peau ou vos yeux jaunes

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

- Troubles cardiovasculaires: modifications et anomalies de la capacité de pompage du cœur provoquant une rétention de liquide, un essoufflement, une sensation de fatigue (cardiomyopathie par insuffisance cardiaque) et une inflammation autour du cœur (épanchement péricardique)
- Augmentation de la pression sanguine dans les artères des poumons
- Inflammation de la vessie par la présence de sang dans les urines
- Complications inflammatoires et immunologiques graves (lymphohistiocytoïde hémophagocytaire)
- Lésions cutanées graves (par exemple, lésions, bulles, desquamation dans les cas graves, desquamation) pouvant toucher toute la surface du corps et pouvant mettre la vie en danger (syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)
- Augmentation de la créatininémie
- Saignement
- Formation de caillots sanguins dans une veine profonde, en particulier dans les jambes (thrombose veineuse profonde) et fermeture de l'artère pulmonaire (embolie pulmonaire)

Les patients atteints d'une grave maladie du sang peuvent ressentir une sensation de chaleur ou de picotement.

Les enfants et les adolescents présentent un risque plus élevé de développer de graves complications respiratoires et gastro-intestinales.

Si vous remarquez des effets secondaires non mentionnés dans cette notice ou si l'un des effets secondaires devient grave, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver PHELINUN

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage après EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Ne pas réfrigérer.

Conserver les flacons dans leur emballage extérieur de façon à les protéger de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient PHELINUN

- La substance active est le melphalan. Un flacon de poudre contient 50 mg de melphalan (sous forme de chlorhydrate de melphalan). Après reconstitution avec 10 ml de solvant, la concentration finale de la solution est de 5 mg/ml de melphalan.
- Les autres composants sont:
 - Poudre: acide chlorhydrique et povidone
 - Solvant: eau pour injections, propylène glycol, éthanol et citrate de sodium (voir section 2).

Comment se présente PHELINUN et contenu de l'emballage extérieur

PHELINUN est constitué d'une poudre et d'un solvant pour solution à diluer pour perfusion.

La poudre est fournie dans un flacon en verre transparent avec une poudre ou une poudre solide blanche à jaune pâle. Le solvant est une solution incolore limpide fourni dans un flacon en verre transparent.

Chaque paquet de PHELINUN contient: un flacon contenant 50 mg de poudre (melphalan) et un flacon contenant 10 ml de solvant.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Italie

Tél.: +39 0240700445

Courrier électronique: adienne@adienne.com

Fabricant

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Italie

Tél.: +39.0331.581111

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>:

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

PHELINUN 50 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Comme pour toute chimiothérapie à forte dose, la préparation et la manipulation de ce produit nécessitent un certain nombre de précautions pour assurer la protection des professionnels de la santé et de leur environnement, en tenant compte des conditions de sécurité requises pour le patient.

En plus des précautions habituelles pour préserver la stérilité des préparations injectables, il est nécessaire de:

- porter un vêtement à manches longues et des manchettes serrées pour éviter toute projection de la solution sur la peau;
- porter un masque chirurgical jetable et des lunettes de protection;
- mettre des gants jetables après un lavage aseptique des mains;
- préparer la solution dans une zone réservée à cet effet;
- interrompre la perfusion en cas d'extravasation;
- éliminer les matériaux utilisés pour la préparation de la solution (seringues, compresses, champs, flacons) dans des récipients réservés à cet effet;
- détruire les déchets contaminés;
- manipuler les excréments et les vomissures avec précaution.

Si PHELINUN entre accidentellement en contact avec la peau, cette dernière doit être lavée immédiatement et soigneusement à l'eau et au savon.

En cas de contact accidentel avec les yeux ou les muqueuses, rincez abondamment à l'eau.

Il convient d'éviter d'inhaler le produit.

Les femmes enceintes doivent éviter de manipuler des médicaments cytotoxiques.

Complications thromboemboliques

Une thromboprophylaxie doit être administrée pendant au moins les 5 premiers mois du traitement, surtout chez les patients exposés à un risque de thrombose plus important. La décision de prendre des mesures antithrombotiques prophylactiques doit être prise après une évaluation minutieuse des risques sous-jacents de chaque patient (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Si des complications thromboemboliques surviennent chez le patient, le traitement doit être arrêté et le traitement anticoagulant classique doit être initié. Une fois que le patient est stabilisé par le traitement anticoagulant et que les complications de l'incident thromboembolique sont prises en charge, le melphalan peut être utilisé en concomitance avec le lénalidomide et la prednisone, ou le thalidomide et la prednisone ou la dexaméthasone peuvent être reprises à la dose initiale en fonction de l'évaluation des risques et des bénéfices. Le patient doit poursuivre le traitement anticoagulant pendant le traitement par melphalan.

Posologie

Adultes

Myélome multiple, lymphome malin (lymphome hodgkinien, non hodgkinien), leucémie aiguë lymphoblastique et myéloblastique (LAL et LAM), cancer des ovaires et adénocarcinome mammaire à forte dose

Le schéma posologique est le suivant: une dose entre 100 et 200 mg/m² de surface corporelle (environ 2,5 à 5,0 mg/kg de poids corporel). La dose peut être divisée de manière égale sur 2 ou 3 jours consécutifs. La greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques est nécessaire à la suite de doses supérieures à 140 mg/m² de surface corporelle.

Hémopathies malignes avant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La dose recommandée est de 140 mg/m² en une seule perfusion quotidienne ou de 70 mg/m² une fois par jour pendant deux jours consécutifs.

Population pédiatrique

Leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique à une dose élevée

Le schéma posologique est le suivant: une dose entre 100 et 200 mg/m² de surface corporelle (environ 2,5 à 5,0 mg/kg de poids corporel). La dose peut être divisée de manière égale sur 2 ou 3 jours consécutifs. La greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques est nécessaire à la suite de doses supérieures à 140 mg/m² de surface corporelle.

Neuroblastome infantile

La dose recommandée pour consolider une réponse obtenue avec un traitement conventionnel est une dose unique comprise entre 100 mg/m² et 240 mg/m² de surface corporelle (parfois répartie de manière égale sur 3 jours consécutifs) associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La perfusion est utilisée soit seule, soit en association avec la radiothérapie et/ou d'autres médicaments cytotoxiques.

Hémopathies avant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La dose recommandée est la suivante:

- hémopathies malignes: 140 mg/m² en une seule perfusion quotidienne;
- hémopathies non malignes: 140 mg/m² en une seule perfusion quotidienne ou 70 mg/m² une fois par jour pendant deux jours consécutifs.

Populations spécifiques

Patients âgés

Il n'y a pas de recommandation de dose pour l'administration de PHELINUN aux patients âgés. Cependant, des doses conventionnelles de melphalan sont fréquemment administrées aux patients âgés. L'expérience dans l'utilisation de fortes doses de melphalan chez les patients âgés est limitée. Il convient donc de s'assurer que l'indice de performance et le fonctionnement des organes sont adéquats avant d'utiliser des doses élevées de melphalan chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

La posologie doit être adaptée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

La clairance du melphalan, bien que variable, peut être réduite en cas d'insuffisance rénale.

Le traitement à haute dose par melphalan avec sauvetage des cellules souches hématopoïétiques a été utilisé avec succès même chez des patients dépendants de la dialyse et souffrant d'insuffisance rénale en phase terminale.

Pour des doses intraveineuses élevées de melphalan (100 à 240 mg/m² de surface corporelle), la nécessité de réduire la dose dépend du degré d'insuffisance rénale, du fait que les cellules souches hématopoïétiques soient ou non réinfusées et du besoin thérapeutique. L'injection de melphalan ne doit pas être administrée sans sauvetage des cellules souches hématopoïétiques à des doses supérieures à 140 mg/m².

Préparation de la solution PHELINUN

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de détérioration.

PHELINUN doit être préparé à une température inférieure à 25 °C, en reconstituant la poudre lyophilisée avec 10 ml de solvant et en agitant immédiatement et vigoureusement jusqu'à obtention d'une solution claire, sans particules visibles. Seules les solutions limpides et dépourvues de particules doivent être utilisées.

À moins que le concentré ne soit administré dans le port d'une solution de perfusion rapide par le port d'injection, la solution reconstituée doit être diluée davantage avant l'administration avec un volume approprié de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) pour injection afin d'obtenir une concentration finale entre 0,45 et 4,0 mg/ml.

Le concentré et la solution de PHELINUN ont une stabilité limitée et doivent être préparés immédiatement avant l'utilisation. La durée maximale entre la reconstitution et la dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et la fin de la perfusion est de 1 heure et 30 minutes.

PHELINUN n'est pas compatible avec les solutions pour perfusion contenant du glucose.

Il est recommandé d'utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Si une turbidité ou une cristallisation visible apparaît dans les solutions reconstituées ou diluées, la préparation doit être jetée.

Mode d'administration

PHELINUN est destiné à un usage intraveineux uniquement.

Un risque d'extravasation pourrait être observé lorsque PHELINUN est administré par voie intraveineuse périphérique. En cas d'extravasation, l'administration doit être interrompue immédiatement et il convient de recourir à une voie veineuse centrale.

Il est recommandé d'injecter lentement PHELINUN sous forme de concentré (5 mg/ml) dans une solution pour perfusion rapide via le port d'injection.

Si une forte dose de PHELINUN est administrée avec ou sans transplantation, l'administration sous forme de dilution via une ligne veineuse centrale est recommandée pour éviter l'extravasation. Si l'injection lente du concentré (5 mg/ml) dans une solution de perfusion à débit rapide n'est pas appropriée, PHELINUN peut être administré dilué davantage avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection dans une solution «à débit lent» dans une poche de perfusion.

Lorsqu'il est dilué davantage dans une solution pour perfusion, PHELINUN a une stabilité réduite et le taux de dégradation augmente rapidement à mesure que la température augmente.

Il est recommandé de laisser la perfusion se dérouler à une température inférieure à 25 °C.

Élimination

Toute solution inutilisée après une heure et demie doit être jetée conformément aux directives standard pour la manipulation et l'élimination des médicaments cytotoxiques.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.

Notice: Information de l'utilisateur

PHELINUN 200 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion melphalan

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que PHELINUN et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PHELINUN
3. Comment utiliser PHELINUN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver PHELINUN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que PHELINUN et dans quels cas est-il utilisé

PHELINUN contient la substance active appelée melphalan qui appartient à un groupe de médicaments appelés cytotoxiques (également appelés chimiothérapie) et qui agit en réduisant le nombre de certaines cellules.

PHELINUN peut être utilisé, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments ou avec l'irradiation totale du corps pour le traitement des affections suivantes:

- différents types de cancer de la moelle osseuse: myélome multiple, leucémie aiguë lymphoblastique (également appelée leucémie aiguë lymphocytaire LAL) et leucémie aiguë myéloïde (LAM)
- lymphome malin (lymphome hodgkinien et non hodgkinien) - cancer qui affecte certains types de globules blancs appelés lymphocytes (cellules qui luttent contre les infections)
- le neuroblastome, un type de cancer qui se développe à partir de cellules nerveuses anormales dans l'organisme
- le cancer des ovaires avancé
- le cancer du sein avancé

PHELINUN est également utilisé, en combinaison avec d'autres médicaments cytotoxiques, comme médicament de préparation **avant la transplantation de cellules souches du sang** pour traiter le cancer du sang chez les adultes et le cancer et des maladies non cancéreuses du sang dans la population pédiatrique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PHELINUN

Si vous avez des doutes, n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin.

Ne prenez jamais PHELINUN

- si vous êtes allergique au melphalan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- si vous êtes enceinte (uniquement en ce qui concerne le traitement préalable à la transplantation de cellules souches du sang) ou si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Si vous allez être traité avec le melphalan, un contrôle minutieux du sang sera effectué car ce médicament est un puissant cytotoxique qui entraîne une profonde diminution des cellules sanguines.

Avant le traitement par melphalan, informez votre médecin si l'un des points suivants s'applique à vous:

- si vous avez reçu récemment une radiothérapie ou des médicaments anticancéreux car ils diminuent fréquemment le nombre de cellules sanguines;
- si vous présentez des signes d'infection (fièvre, frissons, etc.). En cas de traitement par melphalan, votre médecin peut vous prescrire des médicaments tels que des antibiotiques, des antifongiques ou des antiviraux pour prévenir les infections. Votre médecin peut également envisager de vous donner des produits sanguins (par exemple, des globules rouges et des plaquettes);
- si vous allez vous faire vacciner ou si vous avez été récemment vacciné. En effet, certains vaccins vivants atténués (comme la polio, la rougeole, les oreillons et la rubéole) peuvent vous donner une infection pendant que vous êtes traité avec le melphalan;
- si vous avez des problèmes de rein ou une insuffisance rénale (vos reins ne fonctionnent pas assez bien). Dans ce cas, la dose de PHELINUN doit être réduite;
- si vous avez déjà eu un caillot de sang dans une veine (thrombose). L'utilisation du melphalan en combinaison avec le lénalidomide et la prednisone ou le thalidomide ou la dexaméthasone peut augmenter le risque de développement de caillots sanguins. Votre médecin peut décider de vous donner des médicaments pour prévenir ces derniers.

Une hydratation adéquate et une diurèse forcée (grand volume de liquide donné dans la veine par un goutte à goutte) sont recommandées lorsqu'on vous donne du melphalan.

Enfants et adolescents

Les enfants et les adolescents présentent un risque plus élevé de développer de graves complications respiratoires et gastro-intestinales. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si des troubles respiratoires ou gastro-intestinaux surviennent.

Le melphalan ne doit pas être utilisé comme médicament de préparation avant une transplantation de cellules souches du sang, chez les adolescents de plus de 12 ans atteints de leucémie aiguë myéloïde. La sécurité et l'efficacité de l'utilisation du melphalan comme préparation médicamenteuse avant une transplantation de cellules souches du sang chez les enfants de moins de 2 ans pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde et de la leucémie aiguë lymphoblastique n'ont pas été établies.

Autres médicaments et PHELINUN

Veillez avertir votre médecin ou infirmière si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans prescription.

En particulier, informez votre médecin ou votre infirmière si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes:

- vous prenez d'autres médicaments cytotoxiques (chimiothérapie)
- vous vous êtes fait vacciner ou vous avez été récemment vacciné (voir les avertissements et les précautions) en raison d'une éventuelle maladie générale pouvant entraîner une issue fatale
- vous prenez de l'acide nalidixique (un antibiotique utilisé pour traiter les infections urinaires). Il peut provoquer une entérocolite hémorragique mortelle chez les enfants lorsqu'il est administré en association avec le melphalan

- vous prenez du busulfan (utilisé pour traiter un certain type de cancer). Chez les enfants, il a été signalé que l'administration de melphalan moins de 24 heures après la dernière administration orale de busulfan peut influencer le développement de toxicités.

Des cas d'altération de la fonction rénale ont été signalés lorsque la cyclosporine est ensuite utilisée pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte après une transplantation de cellules souches du sang.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Grossesse

La transplantation de cellules souches du sang est contre-indiquée chez la femme enceinte. Pour les autres indications, le traitement par melphalan n'est pas recommandé pendant la grossesse car il peut causer des dommages permanents au fœtus.

Si vous êtes déjà enceinte, il est important de consulter votre médecin avant de recevoir le melphalan. Vous et votre médecin devrez examiner les risques et les bénéfices du traitement par melphalan pour vous et votre bébé.

Vous devez prendre des précautions contraceptives adéquates pour éviter toute grossesse pendant que vous ou votre partenaire prenez du melphalan et pendant les 6 mois qui suivent.

Allaitement

On ignore si le melphalan passe dans le lait maternel. Ne pas allaiter pendant le traitement avec PHELINUN.

Fertilité

Le melphalan peut affecter les ovaires ou les spermatozoïdes, ce qui peut provoquer la stérilité (incapacité d'avoir un enfant).

Chez la femme, l'ovulation, et par conséquent les menstruations, peuvent s'arrêter (aménorrhée). Chez l'homme, d'après les résultats d'études animales, il peut y avoir une absence ou une faible quantité de spermatozoïdes viables. Il est donc conseillé aux hommes de consulter un médecin afin de réaliser une conservation de sperme avant tout traitement.

Contraception masculine et féminine

Il est recommandé aux hommes et aux femmes qui reçoivent du melphalan de prendre des précautions contraceptives efficaces pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer des nausées et des vomissements, ce qui peut réduire votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Ce médicament contient également de l'alcool, qui est susceptible d'affecter les enfants et les adolescents (voir ci-dessous pour plus d'informations).

PHELINUN contient de l'éthanol (alcool)

Ce médicament contient 1,6 g d'alcool (éthanol) dans chaque flacon de solvant, ce qui équivaut à 42 mg/ml (0,42% p/v). La quantité obtenue dans le flacon de solvant de ce médicament équivaut à 40 ml de bière ou 17 ml de vin.

Adultes

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'avoir un effet chez les adultes.

La quantité d'alcool dans ce médicament peut altérer les effets d'autres médicaments.

Si vous utilisez d'autres médicaments, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Voir également les informations ci-dessus sous la rubrique «Grossesse».

Si vous êtes dépendant de l'alcool, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Enfants et adolescents

L'alcool contenu dans cette préparation est susceptible d'affecter les enfants et les adolescents. Ces effets peuvent comprendre une sensation de somnolence et des changements de comportement. Elle peut également affecter leur capacité à se concentrer et à participer à des activités physiques. Si vous souffrez d'épilepsie ou de problèmes de foie, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

La quantité d'alcool dans ce médicament peut altérer les effets d'autres médicaments.

Si vous utilisez d'autres médicaments, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Voir également les informations ci-dessus sous la rubrique «Grossesse».

Si vous êtes dépendant de l'alcool, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

PHELINUN contient du propylène glycol

Ce médicament contient 24,9 g de propylène glycol dans chaque 40 ml de solvant, ce qui équivaut à 0.62 g/ml.

Si votre enfant a moins de 5 ans, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de lui donner ce médicament, en particulier s'il utilise d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ne prenez pas ce médicament, sauf sur recommandation de votre médecin. Voir également les informations ci-dessus sous la rubrique «Grossesse».

Si vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins, ne prenez pas ce médicament, sauf sur recommandation de votre médecin. Votre médecin peut effectuer des contrôles supplémentaires pendant que vous prenez ce médicament.

Le propylène glycol contenu dans ce médicament peut avoir les mêmes effets que la consommation d'alcool et augmenter la probabilité de survenue d'effets indésirables.

N'utilisez ce médicament que s'il est recommandé par un médecin. Votre médecin peut effectuer des contrôles supplémentaires pendant que vous prenez ce médicament.

PHELINUN contient du sodium

Ce médicament contient 62,52 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine et de table) dans chaque flacon. Cela équivaut à 3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment PHELINUN est-il administré?

PHELINUN sera toujours administré par un professionnel de santé ayant l'expérience des médicaments anticancéreux.

Votre médecin calculera la dose de PHELINUN en fonction de la surface ou du poids de votre corps, de votre maladie et du bon fonctionnement de vos reins.

Lorsque PHELINUN est utilisé comme traitement avant une transplantation de cellules souches du sang, il est toujours administré en combinaison avec d'autres médicaments.

Utilisation chez l'adulte

La dose recommandée se situe entre 100 et 200 mg/m² de surface corporelle. La dose peut être répartie de manière égale sur 2 ou 3 jours consécutifs.

Utilisation dans la population pédiatrique

Le schéma posologique est le suivant: une dose comprise entre 100 et 240 mg/m² de surface corporelle. La dose peut être répartie de manière égale sur 2 ou 3 jours consécutifs.

Utilisation chez les patients présentant un ralentissement de la fonction rénale

La dose est généralement plus faible en fonction de la gravité du problème rénal.

Administration

PHELINUN sera administré par perfusion (goutte à goutte) dans votre veine.

Si PHELINUN est accidentellement perfusé en dehors de la veine et dans le tissu environnant ou s'il fuit de la veine dans le tissu environnant, l'administration de PHELINUN doit être interrompue immédiatement car elle peut provoquer de graves lésions tissulaires. Cela entraîne généralement des douleurs telles que des picotements et des brûlures. Si les patients sont dans l'incapacité d'exprimer qu'ils ressentent une douleur, il faut observer si d'autres signes tels que la rougeur et le gonflement du site d'injection se produisent.

Si vous avez pris plus de PHELINUN que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir reçu une dose excessive ou avoir manqué une dose, dites-le à votre médecin ou à votre infirmière.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez contacter immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière si vous ressentez l'un des effets secondaires suivants.

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'un patient sur 10)

- Maladie du greffon contre l'hôte après une transplantation de cellules souches du sang (lorsque les cellules transplantées attaquent votre corps, ce qui peut mettre votre vie en danger)
- Diminution des cellules et des plaquettes circulant dans le sang, ce qui peut entraîner une anémie (diminution du nombre de globules rouges), des saignements anormaux, des hématomes
- Alopécie (perte de cheveux) - pour les fortes doses

Effets indésirables fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10):

- Infection parfois grave et potentiellement mortelle
- Hémorragie gastro-intestinale
- Nausées
- Vomissements
- Diarrhée
- Inflammation dans et autour de la bouche (stomatite)
- Dysfonctionnement de deux ou plusieurs systèmes d'organes pouvant causer un malaise et mettre la vie en danger
- Fièvre, frissons
- Absence de cycles menstruels (aménorrhée)
- Troubles de la fonction de reproduction féminine pouvant entraîner un dysfonctionnement ovarien et une ménopause prématurée
- Pour les hommes: l'absence de spermatozoïdes dans le sperme (azoospermie)
- Alopécie (perte de cheveux) - pour des doses normales

Effets indésirables peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100):

- Choc septique
- Progression, rechute ou récurrence d'un cancer, apparition d'un nouveau cancer
- Leucémie, syndrome myélodysplasique (certains types de cancer du sang)
- Troubles respiratoires: insuffisance respiratoire, essoufflement (syndrome de détresse respiratoire aiguë), inflammation des poumons (pneumonite, syndrome de pneumonie idiopathique), épaississement des tissus des poumons (maladie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire), hémorragie pulmonaire
- Formation de caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins du corps, endommageant le cerveau, les reins et le cœur
- Hémorragie cérébrale
- Troubles hépatiques: lésion toxique du foie, blocage d'une veine du foie
- Trouble cutané: rougeur de la peau avec de petites bosses confluentes (éruption maculo-papuleuse)
- Lésions rénales (lésions rénales aiguës, syndrome néphrotique), réduction de la fonction rénale

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 1 000):

- Réaction allergique grave et parfois mortelle; les signes peuvent comprendre l'urticaire, l'œdème, les éruptions cutanées, la perte de conscience, la respiration laborieuse, l'hypotension, l'insuffisance cardiaque et la mort
- Collapsus (dû à un arrêt cardiaque)
- Prurit
- Des problèmes de foie qui peuvent apparaître lors de vos analyses de sang ou provoquer une jaunisse (jaunissement du blanc des yeux et de la peau)
- Maladie dans laquelle les globules rouges sont décomposés prématurément - ce qui peut vous rendre très fatigué, essoufflé et étourdi et peut vous donner des maux de tête ou rendre votre peau ou vos yeux jaunes

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

- Troubles cardiovasculaires: modifications et anomalies de la capacité de pompage du cœur provoquant une rétention de liquide, un essoufflement, une sensation de fatigue (cardiomyopathie par insuffisance cardiaque) et une inflammation autour du cœur (épanchement péricardique)
- Augmentation de la pression sanguine dans les artères des poumons
- Inflammation de la vessie par la présence de sang dans les urines
- Complications inflammatoires et immunologiques graves (lymphohistiocytoïde hémophagocytaire)
- Lésions cutanées graves (par exemple, lésions, bulles, desquamation dans les cas graves, desquamation) pouvant toucher toute la surface du corps et pouvant mettre la vie en danger (syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)
- Augmentation de la créatininémie
- Saignement
- Formation de caillots sanguins dans une veine profonde, en particulier dans les jambes (thrombose veineuse profonde) et fermeture de l'artère pulmonaire (embolie pulmonaire)

Les patients atteints d'une grave maladie du sang peuvent ressentir une sensation de chaleur ou de picotement.

Les enfants et les adolescents présentent un risque plus élevé de développer de graves complications respiratoires et gastro-intestinales.

Si vous remarquez des effets secondaires non mentionnés dans cette notice ou si l'un des effets secondaires devient grave, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver PHELINUN

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage après EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Ne pas réfrigérer.

Conserver les flacons dans leur emballage extérieur de façon à les protéger de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient PHELINUN

- La substance active est le melphalan. Un flacon de poudre contient 200 mg de melphalan (sous forme de chlorhydrate de melphalan). Après reconstitution avec 40 ml de solvant, la concentration finale de la solution est de 5 mg/ml de melphalan.
- Les autres composants sont:
 - Poudre: acide chlorhydrique et povidone
 - Solvant: eau pour injections, propylène glycol, éthanol et citrate de sodium (voir section 2).

Comment se présente PHELINUN et contenu de l'emballage extérieur

PHELINUN est constitué d'une poudre et d'un solvant pour solution à diluer pour perfusion.

La poudre est fournie dans un flacon en verre transparent avec une poudre ou une poudre solide blanche à jaune pâle. Le solvant est une solution incolore limpide fourni dans un flacon en verre transparent.

Chaque paquet de PHELINUN contient: un flacon contenant 200 mg de poudre (melphalan) et un flacon contenant 40 ml de solvant.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Italie

Tél.: +39 0240700445

Courrier électronique: adienne@adienne.com

Fabricant

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Italie

Tél.: +39.0331.581111

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>:

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

PHELINUN 200 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Comme pour toute chimiothérapie à forte dose, la préparation et la manipulation de ce produit nécessitent un certain nombre de précautions pour assurer la protection des professionnels de la santé et de leur environnement, en tenant compte des conditions de sécurité requises pour le patient.

En plus des précautions habituelles pour préserver la stérilité des préparations injectables, il est nécessaire de:

- porter un vêtement à manches longues et des manchettes serrées pour éviter toute projection de la solution sur la peau;
- porter un masque chirurgical jetable et des lunettes de protection;
- mettre des gants jetables après un lavage aseptique des mains;
- préparer la solution dans une zone réservée à cet effet;
- interrompre la perfusion en cas d'extravasation;
- éliminer les matériaux utilisés pour la préparation de la solution (seringues, compresses, champs, flacons) dans des récipients réservés à cet effet;
- détruire les déchets contaminés;
- manipuler les excréments et les vomissures avec précaution.

Si PHELINUN entre accidentellement en contact avec la peau, cette dernière doit être lavée immédiatement et soigneusement à l'eau et au savon.

En cas de contact accidentel avec les yeux ou les muqueuses, rincez abondamment à l'eau.

Il convient d'éviter d'inhaler le produit.

Les femmes enceintes doivent éviter de manipuler des médicaments cytotoxiques.

Complications thromboemboliques

Une thromboprophylaxie doit être administrée pendant au moins les 5 premiers mois du traitement, surtout chez les patients exposés à un risque de thrombose plus important. La décision de prendre des mesures antithrombotiques prophylactiques doit être prise après une évaluation minutieuse des risques sous-jacents de chaque patient (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Si des complications thromboemboliques surviennent chez le patient, le traitement doit être arrêté et le traitement anticoagulant classique doit être initié. Une fois que le patient est stabilisé par le traitement anticoagulant et que les complications de l'incident thromboembolique sont prises en charge, le melphalan peut être utilisé en concomitance avec le lénalidomide et la prednisone, ou le thalidomide et la prednisone ou la dexaméthasone peuvent être reprises à la dose initiale en fonction de l'évaluation des risques et des bénéfices. Le patient doit poursuivre le traitement anticoagulant pendant le traitement par melphalan.

Posologie

Adultes

Myélome multiple, lymphome malin (lymphome hodgkinien, non hodgkinien), leucémie aiguë lymphoblastique et myéloblastique (LAL et LAM), cancer des ovaires et adénocarcinome mammaire à forte dose

Le schéma posologique est le suivant: une dose entre 100 et 200 mg/m² de surface corporelle (environ 2,5 à 5,0 mg/kg de poids corporel). La dose peut être divisée de manière égale sur 2 ou 3 jours consécutifs. La greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques est nécessaire à la suite de doses supérieures à 140 mg/m² de surface corporelle.

Hémopathies malignes avant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La dose recommandée est de 140 mg/m² en une seule perfusion quotidienne ou de 70 mg/m² une fois par jour pendant deux jours consécutifs.

Population pédiatrique

Leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique à une dose élevée

Le schéma posologique est le suivant: une dose entre 100 et 200 mg/m² de surface corporelle (environ 2,5 à 5,0 mg/kg de poids corporel). La dose peut être divisée de manière égale sur 2 ou 3 jours consécutifs. La greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques est nécessaire à la suite de doses supérieures à 140 mg/m² de surface corporelle.

Neuroblastome infantile

La dose recommandée pour consolider une réponse obtenue avec un traitement conventionnel est une dose unique comprise entre 100 mg/m² et 240 mg/m² de surface corporelle (parfois répartie de manière égale sur 3 jours consécutifs) associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La perfusion est utilisée soit seule, soit en association avec la radiothérapie et/ou d'autres médicaments cytotoxiques.

Hémopathies avant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La dose recommandée est la suivante:

- hémopathies malignes: 140 mg/m² en une seule perfusion quotidienne;
- hémopathies non malignes: 140 mg/m² en une seule perfusion quotidienne ou 70 mg/m² une fois par jour pendant deux jours consécutifs.

Populations spécifiques

Patients âgés

Il n'y a pas de recommandation de dose pour l'administration de PHELINUN aux patients âgés. Cependant, des doses conventionnelles de melphalan sont fréquemment administrées aux patients âgés. L'expérience dans l'utilisation de fortes doses de melphalan chez les patients âgés est limitée. Il convient donc de s'assurer que l'indice de performance et le fonctionnement des organes sont adéquats avant d'utiliser des doses élevées de melphalan chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

La posologie doit être adaptée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

La clairance du melphalan, bien que variable, peut être réduite en cas d'insuffisance rénale.

Le traitement à haute dose par melphalan avec sauvetage des cellules souches hématopoïétiques a été utilisé avec succès même chez des patients dépendants de la dialyse et souffrant d'insuffisance rénale en phase terminale.

Pour des doses intraveineuses élevées de melphalan (100 à 240 mg/m² de surface corporelle), la nécessité de réduire la dose dépend du degré d'insuffisance rénale, du fait que les cellules souches hématopoïétiques soient ou non réinfusées et du besoin thérapeutique. L'injection de melphalan ne doit pas être administrée sans sauvetage des cellules souches hématopoïétiques à des doses supérieures à 140 mg/m².

Préparation de la solution PHELINUN

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de détérioration.

PHELINUN doit être préparé à une température inférieure à 25 °C, en reconstituant la poudre lyophilisée avec 40 ml de solvant et en agitant immédiatement et vigoureusement jusqu'à obtention d'une solution claire, sans particules visibles. Seules les solutions limpides et dépourvues de particules doivent être utilisées.

À moins que le concentré ne soit administré dans le port d'une solution de perfusion rapide par le port d'injection, la solution reconstituée doit être diluée davantage avant l'administration avec un volume approprié de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) pour injection afin d'obtenir une concentration finale entre 0,45 et 4,0 mg/ml.

Le concentré et la solution de PHELINUN ont une stabilité limitée et doivent être préparés immédiatement avant l'utilisation. La durée maximale entre la reconstitution et la dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et la fin de la perfusion est de 1 heure et 30 minutes.

PHELINUN n'est pas compatible avec les solutions pour perfusion contenant du glucose.

Il est recommandé d'utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Si une turbidité ou une cristallisation visible apparaît dans les solutions reconstituées ou diluées, la préparation doit être jetée.

Mode d'administration

PHELINUN est destiné à un usage intraveineux uniquement.

Un risque d'extravasation pourrait être observé lorsque PHELINUN est administré par voie intraveineuse périphérique. En cas d'extravasation, l'administration doit être interrompue immédiatement et il convient de recourir à une voie veineuse centrale.

Il est recommandé d'injecter lentement PHELINUN sous forme de concentré (5 mg/ml) dans une solution pour perfusion rapide via le port d'injection.

Si une forte dose de PHELINUN est administrée avec ou sans transplantation, l'administration sous forme de dilution via une ligne veineuse centrale est recommandée pour éviter l'extravasation. Si l'injection lente du concentré (5 mg/ml) dans une solution de perfusion à débit rapide n'est pas appropriée, PHELINUN peut être administré dilué davantage avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour injection dans une solution «à débit lent» dans une poche de perfusion.

Lorsqu'il est dilué davantage dans une solution pour perfusion, PHELINUN a une stabilité réduite et le taux de dégradation augmente rapidement à mesure que la température augmente.

Il est recommandé de laisser la perfusion se dérouler à une température inférieure à 25 °C.

Élimination

Toute solution inutilisée après une heure et demie doit être jetée conformément aux directives standard pour la manipulation et l'élimination des médicaments cytotoxiques.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.