

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

PHELINUN 50 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
PHELINUN 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### PHELINUN 50 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üvegnyi, oldatos infúzióhoz való koncentrátum készítéséhez való por 50 mg melfalánt tartalmaz (melfalán-hidroklorid formájában).

10 ml oldószerrel való feloldás után az oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

#### Ismert hatású segédanyagok

Feloldás után egy injekciós üveg 0,68 mmol (15,63 mg) nátriumot, 400 mg etanolt és 6,2 g propilén-glikolt tartalmaz.

### PHELINUN 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üvegnyi, oldatos infúzióhoz való koncentrátum készítéséhez való por 200 mg melfalánt tartalmaz (melfalán-hidroklorid formájában).

40 ml oldószerrel való feloldás után az oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

#### Ismert hatású segédanyagok

Feloldás után egy injekciós üveg 2,72 mmol (62,52 mg) nátriumot, 1,6 g etanolt és 24,9 g propilén-glikolt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Por: fehér vagy halványsárga liofilizált por vagy porpogácsa.

Oldószer: átlátszó, színtelen oldat.

Az elkészített oldat pH-értéke 6,0–7,0, ozmolalitása 75 mOsmol/kg.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A PHELINUN nagy dózisban, önmagában vagy más citotoxikus gyógyszerekkel és/vagy teljestest-besugárással kombinálva, a következő betegségek kezelésére javallott:

- myeloma multiplex,
- malignus lymphoma (Hodgkin, non-Hodgkin lymphoma),
- akut lymphoblastos és myeloblastos leukaemia,
- gyermekkori neuroblastoma,
- ovarium carcinoma,
- emlő adenocarcinoma.

A PHELINUN más citotoxikus gyógyszerekkel kombinációban csökkent intenzitású kondicionáló (*reduced intensity conditioning*, RIC) kezelésként javallott allogén haematopoieticus őssejt-

transzplantációt (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT) megelőzően, malignus hematológiai betegségekben szenvedő felnőtteknél.

A PHELINUN – más citotoxikus gyógyszerekkel kombinációban – kondicionáló kezelési protokoll részeként javallott allogén haematopoieticus őssejt-transzplantációt megelőzően, hematológiai betegségekben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, mint:

- myeloablatív kondicionáló (*myeloablative conditioning*, MAC) kezelés malignus hematológiai betegségek esetén;
- RIC-kezelés nem malignus hematológiai betegségek esetén.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A PHELINUN adását kemoterápiás gyógyszerek alkalmazásában és haematopoieticus őssejt-transzplantáció előtti kondicionáló kezelésben jártas orvosnak kell felügyelnie.

### Thromboemboliás szövődmények

Legalább a kezelés első 5 hónapjában thrombosis prophylaxist kell alkalmazni, különösen azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a thrombosis kockázata. Az antithromboticus prophylacticus intézkedések megtételére vonatkozó döntést az adott beteg kockázati tényezőinek alapos értékelését követően kell meghozni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Amennyiben a betegnél thromboemboliás szövődmény alakul ki, a kezelést le kell állítani, és standard antikoaguláns terápiát kell elkezdeni. Amint a beteget sikerült az antikoaguláns kezeléssel stabilizálni, és a thromboemboliás szövődményének ellátása megtörtént, az előny/kockázat mérlegelését követően a melfalán-kezelés lenalidomiddal és prednizzonnal, vagy talidomiddal és prednizzonnal vagy dexametazonnal kombinációban újrakezdhető az eredeti adaggal. A betegnek a melfalán-kezelés alatt folytatnia kell az antikoaguláns terápiát.

### Adagolás

#### Felnőttek

*Myeloma multiplex, malignus lymphoma (Hodgkin, non-Hodgkin lymphoma), akut lymphoblastos és myeloblastos leukaemia (ALL és AML), ovarium carcinoma és emlő adenocarcinoma kezelése nagy dózissal*

Az adagolási rend a következő: egy adag 100-200 mg/testfelület  $m^2$  (kb. 2,5-5,0 mg/ttkg). Az adag egyenlően elosztható 2 vagy 3 egymást követő napra. A 140 mg/testfelület  $m^2$ -t meghaladó dózisok alkalmazását követően autológ haematopoieticus őssejt-transzplantációra van szükség.

*Malignus haematologiai betegségek kezelése allogén haematopoieticus őssejt-transzplantáció előtt*

Az ajánlott adag 140 mg/ $m^2$  napi egyszeri infúzióként beadva vagy 70 mg/ $m^2$  napi egyszer két egymást követő napon.

#### Gyermekek és serdülők

*Akut lymphoblastos és myeloblastos leukaemia kezelése nagy dózissal*

Az adagolási rend a következő: egy adag 100-200 mg/testfelület  $m^2$  (kb. 2,5-5,0 mg/ttkg). Az adag egyenlően elosztható 2 vagy 3 egymást követő napra. A 140 mg/testfelület  $m^2$ -t meghaladó dózisok alkalmazását követően autológ haematopoieticus őssejt-transzplantációra van szükség.

*Gyermekkori neuroblastoma kezelése*

A hagyományos kezeléssel kapott válasz megerősítéséhez az ajánlott adag egy egyszeri dózis 100 mg/ $m^2$  és 240 mg/testfelület  $m^2$  között (esetenként 3 egymást követő napra egyenlően elosztva), autológ haematopoieticus őssejt-transzplantációval együtt. Az infúziót önmagában vagy sugárterápiával és/vagy más citotoxikus gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni.

## *Haematologiai betegségek kezelése allogén haematopoieticus őssejt-transzplantáció előtt*

Az ajánlott adag a következő:

- malignus haematologiai betegségek: 140 mg/m<sup>2</sup> napi egyszeri infúzióként;
- nem malignus haematologiai betegségek: 140 mg/m<sup>2</sup> napi egyszeri infúzióként vagy 70 mg/m<sup>2</sup> napi egyszer, két egymást követő napon.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

A PHELINUN időseknél történő alkalmazása vonatkozásában nem áll rendelkezésre dózisajánlás.

Időseknél azonban gyakran alkalmaznak szokásos melfalán adagokat.

A nagy dózisú melfalán időseknél történő alkalmazásával kapcsolatos tapasztalat korlátozott. Ezért nagy dózisú melfalán időseknél történő alkalmazása előtt mérlegelni kell, hogy biztosított-e a megfelelő teljesítményszint és szervfunkció.

#### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél módosítani kell a dózist (lásd 4.4 pont).

Bár a melfalán clearance-e, ez a vese funkció károsodása esetén csökkenhet.

Nagy dózisú melfalán haematopoieticus őssejt-transzplantációval együtt még dialízisfüggő, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél is sikeresen alkalmaztak.

Nagy dózisú intravénás melfalán (100-240 mg/testfelület m<sup>2</sup>) alkalmazása esetén a dóziscsökkentés szükségessége a vesekárosodás mértékétől, a terápiás igénytől, valamint attól is függ, hogy ismételt sor kerül-e haematopoieticus őssejtek beadására. 140 mg/m<sup>2</sup>-t meghaladó dózisban a melfalán haematopoieticus őssejt-transzplantáció nélkül nem szabad beadni.

### Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

A PHELINUN intravénásan alkalmazandó.

A PHELINUN perifériás vénás úton történő beadása esetén extravasatio kockázata volt megfigyelhető. Extravasatio esetén a gyógyszer beadását azonnal meg kell szakítani, és a beadáshoz centrális vénás katétert kell használni.

A transzplantációval vagy anélkül alkalmazott nagy dózisú PHELINUN-t az extravasatio elkerülése érdekében centrális vénás katéteren keresztül, hígított formában javasolt beadni.

A PHELINUN-t, koncentrátum (5 mg/ml) formájában, egy gyorsan folyó infúziós oldat portjába javasolt lassan beinjektálni.

Ha a koncentrátum (5 mg/ml) gyorsan folyó infúziós oldatba történő lassú injektálása nem megoldható, a PHELINUN, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal tovább hígítva, egy infúziós zsákban, lassan folyó infúziós oldatként beadható. Az oldat elkészítésétől az infúzió befejezéséig terjedő idő nem haladhatja meg az 1 óra 30 percet. Az infúziós oldatban tovább hígított PHELINUN csökkent stabilitással rendelkezik, és a lebomlás sebessége a hőmérséklet emelkedésével gyorsan növekszik.

Az infúziót javasolt 25 °C alatti hőmérsékleten beadni.

#### *Óvintézkedések a gyógyszer elkészítése és beadása előtt*

Az injektálható citotoxikus oldatok elkészítését képezett, az alkilezőszerek kezelésében jártas egészségügyi szakembernek kell elvégeznie a környezet védelmét és az egészségügyi szakemberek biztonságát szavatoló körülmények között.

A PHELINUN előkészítését egy erre kijelölt előkészítő helyiségben kell elvégezni. Az egészségügyi szakembereket megfelelő védőfelszereléssel kell ellátni, beleértve a hosszú ujjú védőruházatot, arcvédőt, védősapkát, védőszemüveget, steril eldobható kesztyűt, munkafelületvédő lemezt, a hulladék gyűjtésére szolgáló tárolóedényeket és zsákokat. A törött tárolóedényt ugyanolyan elővigyázatossággal kell kezelni és szennyezett hulladéknak kell tekinteni. Az exkrétum és a hányadék óvatosan kezelendő. A várandós személyzetet figyelmeztetni kell, és a PHELINUN-nal való érintkezésük kerülendő.

Ha a PHELINUN véletlenül bőrfelülettel érintkezik, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel.

Véletlen szembe vagy nyálkahártyára kerülés esetén a gyógyszert bő vízzel öblítse le.

A készítmény belégzése kerülendő.

A gyógyszer maradványait, valamint a feloldáshoz és beadáshoz használt összes anyagot, eszközt a citotoxikus gyógyszerekre alkalmazandó szokásos eljárásoknak megfelelően kell megsemmisíteni, figyelembe véve a veszélyes hulladék ártalmatlanításával kapcsolatos helyi követelményeket.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

#### **4.3 Ellenjavallatok**

- A gyógyszer hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (csak a HSCT előtti kezelés vonatkozásában) és szoptatás (lásd 4.6 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A melfalán helyi szövetkárosodást okozhat. Extravasatio esetén nem szabad közvetlenül perifériás vénába injektálni (lásd 4.2 pont).

A PHELINUN-t, a fokozott csontvelői toxicitás miatt, körültekintően kell alkalmazni a nemrégiben sugárterápián vagy kemoterápián átesett betegeknél.

A veno-okkluzív májbetegség egy, a melfalán-kezelés során bekövetkező major szövődmény.

Fokozott kockázatnak lehetnek kitéve azok a betegek, akik előzőleg három kemoterápiás ciklusnak megfelelő vagy annál magasabb dózisu sugárterápiában részesültek, vagy előzetes őssejt-transzplantáción estek át (lásd 4.8 pont).

#### Megfigyelés

Mivel a melfalán erős myeloszuppresszív szer, fokozott figyelmet kell fordítani a vérkép elemzésére a nagyfokú myeloszuppresszió lehetőségének és az irreverzibilis csontvelő aplasia vagy irreverzibilis csontvelő-elégtelenség kockázatának elkerülése érdekében.

A kezelés befejezése után a cytopenia további romlása következhet be. Ezért a kórosan nagymértékű fehérvérsejtszám-csökkenés vagy súlyos thrombocytopenia első jeleinél a kezelést átmenetileg meg kell szakítani.

Javasolt a betegek megfelelő hidráltságáról és forszírozott diuresiséről, valamint a fertőzésellenes szerek (bakteriális gomba-, vírus-) prophylacticus alkalmazásáról gondoskodni. Szükség esetén vércélesztmények beadása mérlegelendő.

Javasolt a nagy dózisu PHELINUN-kezelésben részesülő betegek általános állapotának és vesefunkciójának monitorozása.

Azoknál a betegeknél, akik a nagy dózisu intravénás PHELINUN-t autológ csontvelő-transzplantációval összefüggésben kapják, a hasmenés, a hányás és a stomatitis jelentik a dóziskorlátozó toxicitást. A tapasztalatok szerint a ciklofoszfamid-előkezelés csökkenti a nagy dózisu PHELINUN által okozott gastrointestinalis károsodás súlyosságát. A részletekért a szakirodalom áttekintése szükséges.

#### Mutagenitás

Állatokban a melfalán mutagén hatású, és a gyógyszerrel kezelt betegeknél kromoszóma-rendellenességeket figyeltek meg.

## Carcinogenitás

*Akut myeloblastos leukaemia (AML) és myelodyspláziás szindrómák.*

A melfalán leukaemogén hatásáról (akut leukaemiáról és myelodysplasiás szindrómákról) számoltak be. Akut leukaemia jelentkezéséről számoltak be olyan betegségek melfalánnal történő kezelése után, mint az amyloid, malignus melanoma, a myeloma multiplex, a macroglobulinaemia, a hideg agglutinin-szindróma és az ovarium carcinoma.

A melfalán alkalmazásának mérlegelésekor a leukaemogén kockázatot a terápia lehetséges előnyeivel össze kell vetni, különösen ha talidomiddal vagy lenalidomiddal és prednizzonnal együtt alkalmazzák, mivel ezek a kombinációk növelik a leukaemogén kockázatot. A kezelés előtt, alatt és után a kezelőorvosnak a rák korai felismerésére irányuló szokásos vizsgálatokat kell elvégeznie a betegeken, és szükség esetén meg kell kezdenie a kezelést.

## *Szolid tumorok*

Az alkilezőszerek alkalmazását már kapcsolatba hozták második primer malignus daganat (*second primary malignancy*, SPM) kialakulásával. Különösen lenalidomiddal és prednizzonnal, illetve kisebb mértékben talidomiddal és prednizzonnal kombinációban a melfalán összefüggésbe hozható az újonnan diagnosztizált mieloma multiplexben szenvedő idős betegeknél a szolid SPM kialakulásának megnövekedett esélyével.

## Thromboemboliás szövődmények

A melfalán lenalidomiddal és prednizzonnal, vagy talidomiddal, illetve dexametazonnal kombinációban történő alkalmazása a thromboemboliás szövődmények fokozott kockázatával jár.

Különösen a thrombosis kockázati tényezőinek fokozottan kitett betegeknél mérlegelendő az antithrombotikus profilaktikus intézkedések (lásd 4.2 és 4.8 pont).

## Vesekárosodás

Mivel a vesekárosodásban szenvedő betegeknél a csontvelő-szuppresszió jelentős lehet, ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

A vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél ezenkívül uraemiás csontvelő-szuppresszió is jelen lehet, csökkenhet a melfalán clearance-e. Ezért dóziscsökkentésre lehet szükség és ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.2 és 4.8 pont).

## Gyermekek és serdülők

A melfalán és az azt követő allo-HSCT biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb, AML-ben szenvedő gyermekeknél nem igazolták, mert a biztonságosságra és a teljes túlélésre (OS) vonatkozó adatokat erről a korosztályról külön nem jelentettek (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Az allo-HSCT-t megelőző kondicionáló kezelési protokoll részeként a melfalán biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb, ALL-ben szenvedő gyermekeknél nem igazolták.

A melfalán allo-HSCT-t megelőző, kondicionáló kezelésként nem alkalmazható 12 évesnél idősebb, AML-ben szenvedő serdülőknél, a transzplantációval összefüggő megnövekedett mortalitási ráta miatt (lásd 5.1 pont).

## Etanol

### PHELINUN 50 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ez a gyógyszer oldószeres injekciós üvegenként 0,4 g alkoholt (etanolt) tartalmaz, amely 42 mg/ml (0,42 m/V%) alkohollal egyenértékű. A gyógyszer 10 milliliterében található alkoholmennyiség 10 ml sörnek vagy 4 ml bornak felel meg.

### PHELINUN 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ez a gyógyszer oldószeres injekciós üvegenként 1,6 g alkoholt (etanolt) tartalmaz, amely 42 mg/ml (0,42 m/V%) alkohollal egyenértékű. A gyógyszer 40 milliliterében található alkoholmennyiség 40 ml sörnek vagy 17 ml bornak felel meg.

Összehasonlításképpen, egy pohár bort vagy 500 ml sört elfogyasztó felnőtt véralkoholszintje valószínűleg körülbelül 50 mg/100 ml.

Propilén-glikolt vagy etanolt tartalmazó gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása az etanol felhalmozódásához vezethet, és mellékhatásokat válthat ki, különösen, alacsony vagy éretlen metabolizációs képességgel rendelkező kisgyermeknél.

#### *Felnőttek*

Ennek a gyógyszernek 200 mg/m<sup>2</sup>-es adagja egy 70 kg-os felnőttnek beadva 40 mg/ttkg etanol-expozíciót eredményez, ami a véralkoholszint körülbelül 6,67 mg/100 ml-es emelkedését okozhatja. A gyógyszerben található alkohol felnőttekre várhatóan nem lesz hatással.

#### *Gyermekek és serdülők*

Ennek a gyógyszernek 240 mg/m<sup>2</sup>-es adagja egy 8 éves, 30 kg-os gyermeknek beadva 76,8 mg/ttkg etanol-expozíciót eredményez, ami a véralkoholszint körülbelül 12,8 mg/100 ml-es emelkedését okozhatja.

Ennek a gyógyszernek 240 mg/m<sup>2</sup>-es adagja egy 12 éves, 40 kg-os serdülőnek beadva 110 mg/ttkg etanol-expozíciót eredményez, ami a véralkoholszint körülbelül 18,3 mg/100 ml-es emelkedését okozhatja.

A gyógyszerben található alkohol várhatóan hatással lesz a gyermekekre és serdülőkre. Ezen hatások közé tartozhat az álmoság és a viselkedészavar. Befolyásolhatja továbbá a koncentrációs képességüket és fizikai tevékenységekben való részvételüket is.

Mindezeket figyelembe kell venni gyermekek, serdülők és magas rizikófaktorú csoportok, mint például májbetegségben vagy epilepsziában szenvedő betegek esetén.

#### Propilén-glikol

##### PHELINUN 50 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ez a gyógyszer 10 ml oldószerben 6,2 g propilén-glikolt tartalmaz, ami 0,62 g/ml-rel egyenértékű.

##### PHELINUN 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ez a gyógyszer 40 ml oldószerben 24,9 g propilén-glikolt tartalmaz, ami 0,62 g/ml-rel egyenértékű.

Az alkohol-dehidrogenáz bármely szubsztrátjával, például etanollal együtt történő alkalmazása 5 évesnél fiatalabb gyermekeknél súlyos mellékhatásokat okozhat.

Noha állatokban és emberben nem bizonyított a propilén-glikol reprodukciós vagy fejlődési toxicitást okozó hatása, eljuthat a magzatig és kimutatható volt az anyatejben. Ezért a propilén-glikol várandós vagy szoptató betegeknél történő alkalmazását eseti alapon kell mérlegelni.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél orvosi megfigyelés szükséges, mivel esetükben a propilén-glikolnak tulajdonított különféle nemkívánatos eseményekről – például veseműködési zavarról (akut tubularis necrosis), akut veseelégtelenségről és májműködési zavarról – számoltak be.

Propilén-glikol nagy dózisban történő vagy hosszan tartó adásakor különféle nemkívánatos eseményekről számoltak be, mint például a hyperosmolalitás, tejsav-acidózis; veseműködési zavar (akut tubularis necrosis), akut veseelégtelenség; cardiotoxicitás (arrhythmia, hypotensio); központi idegrendszeri rendellenességek (depresszió, coma, görcsrohamok); légzésdepresszió, dyspnoe; májműködési zavar; haemolyticus reakció (intravasculáris haemolysis) és haemoglobinuria; vagy többszervi működési zavar.

A nemkívánatos események a propilén-glikol elhagyása után, súlyosabb esetben pedig a hemodialysis után általában visszafordíthatónak bizonyulnak.

Orvosi megfigyelés szükséges.

#### Nátrium

##### PHELINUN 50 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

##### PHELINUN 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 62,52 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által a felnőttek számára ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 3%-ának felel meg.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Nalidixinsav

Nagy dózisú intravénás PHELINUN és nalidixinsav együttes alkalmazása gyermekeknél halálos kimenetelű vérzéses enterocolitist okozott.

#### Buszulfán

Gyermekeknél és serdülőknél a buszulfán-melfalán kezelési protokoll alkalmazása esetében arról számoltak be, hogy az utolsó orális buszulfán adag után kevesebb mint 24 órával beadott melfalán befolyásolhatja a toxicitás kialakulását.

#### Ciklosporin

Vesekárosodást írtak le nagy dózisú intravénás melfalánnal kondicionált, majd a graft versus host betegség megelőzése érdekében ciklosporinnal kezelt csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél.

#### Élő, gyengített kórokozót tartalmazó védőoltás

Általános megbetegedés kockázata áll fenn, amely akár halálos kimenetelű is lehet.. Ez a kockázat nagyobb immunszuppresszált alapbetegséggel rendelkező betegeknél. Inaktivált vakcinát kell alkalmazni, ha ilyen vakcina elérhető (poliomyelitis).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Mint minden citotoxikus kezelés esetében, így a melfalán-kezelés után is a férfi és női betegeknek hatékony, megbízható fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés befejezését követő hat hónapon át.

#### Terhesség

A melfalán terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy csak korlátozott mértékben áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A humán kockázat nem ismert, de mutagén tulajdonságai miatt, illetve amiatt, hogy szerkezeti hasonlóságot mutat olyan vegyületekkel, melyek ismert teratogének, elképzelhető, hogy a melfalán veleszületett rendellenességeket okoz a kezelt betegek gyermekeinél.

A melfalán daganatellenes kezelésként történő alkalmazását lehetőség szerint kerülni kell a terhesség alatt, különösen az első trimeszterben. Minden esetben meg kell vizsgálni, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatot.

A HSCT terhes nőknél ellenjavallt. Ezért a melfalán terhesség alatt ellenjavallt ebben az indikációban (lásd 4.3 pont).

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a melfalán vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A melfalán mutagén tulajdonságai miatt ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).



## Termékenység

A melfalán a menopauza előtt álló nőknél a petefészkek működésének szuppresszióját okozza, és így nagyszámú betegnél amenorrhoeát eredményez.

Állatkísérletekben kimutatták, hogy a melfalán káros hatással lehet a spermatogenesisre (lásd 5.3 pont). Ezért lehetséges, hogy a melfalán férfi betegeknél átmeneti vagy tartós sterilitást okozhat. Kezelés előtt ajánlott a sperma krioprezerválása.

### **4.7 A gyógyszer hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A melfalán közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Valószínű, hogy a melfalán bizonyos mellékhatásai, például a hányinger és a hányás, befolyásolhatják ezt a képességet. Ez a gyógyszer alkoholt is tartalmaz, amely valószínűleg hatással van a gyermekekre és serdülőkre (lásd 4.4 pont).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások haematologiai és gastrointestinalis toxicitások, valamint az immunrendszer rendellenességei voltak, amik a myelosuppressio várható következményeinek tekinthetők. A morbiditás és a mortalitás fő okaiként fertőzésekről, valamint akut és krónikus graft versus host betegségről (*Graft versus Host Disease*, GvHD) számoltak be az allo-HSCT körülményei között való alkalmazása kapcsán. Csontvelő-elégtelenségről, stomatitistról, nyálkahártya-gyulladásról, gastrointestinalis vérzésről, hasmenésről, émelygésről, hányásról, amenorrhoeáról, petefészkek-rendellenességekről és idő előtti menopauzáról szintén gyakran beszámoltak.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ebben a szakaszban leírt gyógyszer mellékhatásokat az egyéb, melfalánt tartalmazó termékekhez mellékelte információk, a közzétett szakirodalom tanulmányozása, és az EudraVigilance európai adatbázisban található, a melfalánnak az allo-HSCT körülményei közötti kombinációs kezelés részeként történő alkalmazására vonatkozó információk alapján azonosították. A Stevens–Johnson-szindróma és a toxikus epidermális nekrolízis kivételével, melyeket mindössze egy betegnél azonosítottak, az alábbi táblázatban olyan gyógyszer mellékhatások szerepelnek, amiket legalább két beteg esetében jelentettek. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak megadva.

Szervrendszer (MedDRA)	Gyakoriság	Gyógyszer mellékhatás
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	Gyakori	Fertőzés
	Nem gyakori	Szeptikus sokk
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>	Nem gyakori	Második primer malignitás, szekunder akut myeloblastos leukaemia és myelodysplasiás szindróma
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	Neutropeniához vezető myelosuppressio, thrombocytopenia és anaemia
	Nem gyakori	Thromboticus microangiopathia
	Ritka	Haemolyticus anaemia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	Akut graft versus host betegség, krónikus graft versus host betegség

Szervrendszer (MedDRA)	Gyakoriság	Gyógyszermellékhatás
	Ritka	Hypersensitivitas (urticaria, oedema, bőrkiütés, és anaphylaxiás shock)
	Nem ismert	Haemophagocytás lymphohistiocytosis
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nem gyakori	Intracranialis vérzés
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	Ritka	Hirtelen szívmegállás
	Nem ismert	Szívelégtelenség, cardiomyopathia, pericardialis folyadékgyülem
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	Nem ismert	Vérzés, mélyvénás thrombosis és tüdőembólia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	Nem gyakori	Interstitialis tüdőbetegség, tüdőfibrosis, idiopathiás pneumonia szindróma, tüdővérzés, légzési elégtelenség, akut légúti distressz szindróma, pneumonitis
	Nem ismert	Pulmonalis hypertensio
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	Gyakori	Hasmenés, nausea, hányás, stomatitis, gastrointestinalis vérzés
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	Nem gyakori	Hepatotoxicitás, venookkluzív májbetegség
	Ritka	Rendellenes májfunkcióteszt eredmények, sárgaság
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	Nagyon gyakori	Alopecia, nagy dózis esetén
	Gyakori	Alopecia, normál dózis esetén
	Nem gyakori	Maculopapulosus kiütés, alopecia
	Ritka	Pruritus
	Nem ismert	Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	Nem gyakori	Akut vesekárosodás, veseelégtelenség
	Nem ismert	Haemorrhagiás cystitis, nephrosis szindróma
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos</b>	Gyakori	Amenorrhoea, petefészek-elégtelenség, petefészek-rendellenesség, korai menopauza,
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	Gyakori	Nyálkahártya-gyulladás, többszervi elégtelenség szindróma, pyrexia
	Nem gyakori	Hőhullám, paraesthesia
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	Nem ismert	Emelkedett vérkreatininszint

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A fertőzések és a GvHD, bár nem köthetők közvetlenül a melfalánhoz, különösen allogén transzplantáció körülményei között történő alkalmazása esetén a morbiditás és a mortalitás fő okaiként szerepeltek.

#### Fertőző betegségek és parazitaferőzések

A célpopulációt alkotó betegek mindegyike immunhiányos állapotuk miatt ki vannak téve a fertőzés kockázatának. A melfalán által kiváltott myelosuppressio és immunosuppressiv hatás megkönnyítheti

olyan fertőzések kialakulását, amelyek a legsúlyosabb megnyilvánulásaikban halálos kimenetelűek lehetnek. Megelőző intézkedésként érdemes például fertőzés elleni szereket alkalmazni.

### Graft versus host betegség

Az allo-HSCT körülményei között a GvHD nagyon gyakori szövődmény. A betegek akár 60%-ánál kialakul akut és/vagy krónikus GvHD. A GvHD súlyossága lehet enyhe fokú, de a legsúlyosabb megnyilvánulási formájaként akár halálos kimenetelű is.

Haematopoieticus őssejt-transzplantációt követően a GvHD megelőzésére prophylaxisként immunszuppresszív terápia alkalmazható.

### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

A szakirodalomban megtalálható biztonságossági jelentések alapján a gyermekek és serdülők hajlamosabbnak tűnnek a légúti szövődmények kialakulására, mint a felnőttek. A jelentések szerint különösen a halálos kimenetelű légúti szövődmények bizonyultak gyakoribbnak a 2 évnél fiatalabb csecsemőknél, mint a gyermekeknél és serdülőknél.

### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A szakirodalomban megtalálható biztonságossági jelentések alapján a gyermekek és serdülők hajlamosabbnak tűnnek a gastrointestinalis szövődmények kialakulására.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése. Ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül](#).

## **4.9 Túladagolás**

### Tünetek és jelek

A gastrointestinalis hatások, beleértve az émelygést és a hányást, az akut intravénás túladagolás legvalószínűbb jelei. A gastrointestinalis nyálkahártya károsodása is előfordulhat. Intravénás túladagolás után hasmenésről számoltak be, amely néha vérzéssel járt. A fő toxikus hatás a csontvelő-szuppresszió, ami anaemiához, neutropeniához és thrombocytopeniához vezet.

### Kezelés

Speciális antidotuma nem ismert. A vérképet a túladagolást követően legalább négy hétig alaposan ellenőrizni kell, amíg a gyógyulás nyilvánvaló jelei nem mutatkoznak.

A terápiás stratégiának tünetorientált jellegűnek kell lennie: vérátömlesztés, antibiotikum terápia, és – amennyiben szükséges –haematopoieticus növekedési faktorok alkalmazása.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes és immunmoduláns szerek, daganatellenes szerek, alkilezőszerek, mustárnitrogén-analógok, ATC kód: L01AA03.

## Hatásmechanizmus

A melfalán egy bifunkcionális alkilezőszer, amely megakadályozza a DNS kettős láncok szétválását és replikációját. Mindkét bisz-2-klóretil-csoportból karbónium köztes termék képződik, ami lehetővé teszi az alkilezést a DNS guaninjának 7-es nitrogénjével való kovalens kötéssel keresztül, így a DNS két szálán kereszt kötést hoz létre és ezáltal megakadályozza a sejtosztódást.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az egyéb citotoxikus gyógyszerekkel kombinált PHELINUN biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó dokumentáció a szakirodalom áttekintéséből származik. A vizsgálatok összességében 3096 beteg hatásossági eredményeiről számoltak be, akik közül 607 beteg eredménye csak gyermekeket és serdülőket tartalmazó betegpopulációból (18 év alatti) származó vizsgálatokból került ki. Ezekben a vizsgálatokban a végpontok a teljes túlélés (*overall survival*, OS), a betegségmentes túlélés (*disease-free survival*, DFS), az eseménymentes túlélés (*event-free survival*, EFS) és a nem relapszusos mortalitás (*non-relapse mortality*, NRM) voltak. A melfalán hatásosságát alátámasztó publikált klinikai vizsgálatok eredményeinek összefoglalása az alábbiakban található, a felnőtt, illetve a gyermek és serdülő populációra felosztva.

### Felnőttek

#### *Baron et al., 2015*

Ebben a retrospektív vizsgálatban, amelyet a csontvelő-transzplantáció európai csoportjának akut leukaemia munkacsoportja (Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation) végzett, 394 olyan AML betegből álló kohorsz eredményeit hasonlították össze, akik fludarabin-buszulfán- (n = 218) vagy fludarabin-melfalán- (n=176) kezelés után testvér donoros HSCT-t kaptak. A buszulfán dózis 7,1–8,9 mg/ttkg [orális] vagy 6,0–6,9 mg/ttkg [intravénás] volt; a melfalán dózisa 130 és 150 mg/m<sup>2</sup> között mozgott. Mindkettő RIC-kezelésnek számít.

A relapszus kockázata AML-es betegeknél statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent 2 évnél a fludarabin-melfalán (FM) és a fludarabin-buszulfán (FB) esetében (FM 20%, FB 30%; p=0,007), amelyet többváltozós elemzés is megerősített (HR 0,5, 95%-os CI 0,3–0,8, p=0,01).

#### *Kawamura et al., 2017*

Ez a Japánban végzett retrospektív vizsgálat az 50 éves vagy annál idősebb AML, ALL vagy MDS betegek transzplantációs eredményeit hasonlította össze a következő esetekben: fludarabin és melfalán után (140 mg/m<sup>2</sup> iv.) (FM, n=423), fludarabin és köztes dózisú buszulfán után (6,4 mg/ttkg iv.) (FB2, n = 463) és fludarabin és magasabb dózisú buszulfán után (12,8 mg/kg iv.) (FB4, n=721). Az FM és az FB2 RIC-kezelésnek, az FB4 pedig MAC-kezelésnek tekinthető. A relapszus kockázata AML/ALL/MDS-ben szenvedő betegeknél statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent 3 évnél a fludarabin-melfalán és a köztes dózisú fludarabin-buszulfán (FB2) esetében (FM 27,4%, FB2 37,2%; p=0,0027), amelyet többváltozós elemzés is megerősített (HR 0,56, 95%-os CI 0,42–0,74, p<0,001).

#### *Eom et al., 2013*

Ez a Dél-Koreában végzett eset-kontroll vizsgálat első vagy második komplett remisszióban lévő, magas kockázatú ALL betegeket foglalt magába és összehasonlította a kimenetelt RIC (melfalán 140 mg/m<sup>2</sup> és a fludarabin 150 mg/m<sup>2</sup>; n = 60) vagy MAC (TBI 13,2 Gy + ciklofoszfamid 120 mg/kg; n=120) allo-HSCT után. 5 évnél a fludarabin-melfalán OS rátája 54,5% volt. 5 évnél nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a fludarabin-melfalán és a TBI-ciklofoszfamid OS rátájában magas kockázatú ALL betegeknél, annak ellenére, hogy a RIC-betegek idősebbek voltak vagy több komorbiditásban szenvedtek, és ezért alkalmatlanok voltak a myeloablatív kondicionálásra.

## Gyermekek és serdülők

### *Malignus hematológiai betegségek*

Három retrospektív vizsgálat igazolta a PHELINUN biztonságosságát és hatásosságát allogén HPCT-t megelőzően más citotoxikus gyógyszerekkel kombinációban, malignus hematológiai betegségben szenvedő (beleértve az AML-t és az MDS-t) gyermeknél és serdülőknél.

#### *Lucchini et al. 2017*

Ebben a retrospektív vizsgálatban, amelyet az *Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation* végzett, összehasonlították a kimenetelt 2 évnél idősebb és 18 évnél fiatalabb gyermekeknél, CR1-ben lévő AML miatt egyeztetett testvértől vagy nem rokon donortól származó első allogén HSCT-t követően buszulfán-ciklofoszfamid-melfalán (140 mg/m<sup>2</sup>) (n = 133), buszulfán-ciklofoszfamid (n = 389) vagy TBI-ciklofoszfamid (n = 109) alkalmazása után. Mindegyik MAC-kezelésnek számít.

A relapszusban statisztikailag szignifikáns csökkenés mutatkozott 5 évnél, a buszulfán-ciklofoszfamid-melfalán (BuCyMel) versus TBI-ciklofoszfamid (TBICy) és buszulfán-ciklofoszfamid (BuCy) esetében: (BuCyMel 14,7%, TBICy 30%, BuCy 31,5%; p<0,01), többváltozós elemzéssel megerősítve (OR 0,44, 95%-os CI 0,25–0,80; p<0,01).

Öt évnél az OS-ráta 76,6%, az NRM-arány 10,8% volt a BuCyMel-kezelési protokollnál, és statisztikailag nem mutatkozott szignifikáns különbség a csoportok között OS- vagy NRM-rátában 5 évnél a többváltozós elemzésben.

#### *Locatelli et al., 2015*

Ez az AIEOP által végzett retrospektív vizsgálat 143 gyermek eredményeit elemezte, köztük 39 gyermek 0-1 éves korú, 17 gyermek 1–2 éves korú volt, akik AML-ben a CR1 elérése után a remisszió konszolidálására allo-HSCT-t kaptak. A kondicionáló kezelési protokoll buszulfánból, ciklofoszfamidból és melfalánból állt (140 mg/m<sup>2</sup>).

A különböző korosztályok (<1 év, 1–2 év, 2–10 év, >10 év) szerinti alcsoport elemzésben nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a betegségmentes túlélésben 8 évnél. Az életkor, és az OS, illetve TRM végpontok összefüggéséről nem számoltak be.

#### *Strahm et al., 2011*

Ez a gyermekkori MDS európai munkacsoportja (European Working Group of MDS in Childhood) által végzett retrospektív vizsgálat 97, MDS-ben szenvedő gyermek eredményeit vizsgálta, akiknek indukciós kezelésként BuCyMel-t (melfalán 140 mg/m<sup>2</sup> egyszeri dózis) adtak, majd allo-HSCT-vel kezelték. Az OS-ráta 63%, az EFS-ráta 59% és a relapszus ráta 21% volt 5 évnél.

A Lucchini és munkatársai által 2017-ben végzett vizsgálatba nem vontak be két évesnél fiatalabb gyermekeket, és a Locatelli és munkatársai 2015-ös vizsgálata nem közölt OS-, biztonságossági és TRM-adatokat külön erre a korosztályra. Továbbá Sauer és munkatársai, 2019-es vizsgálatában, amely a BuCyMel kezelési protokollt vizsgálta AML-ben szenvedő gyermekeknél, a TRM 9%-ban korrelált az életkorral 12 évnél fiatalabb gyermekeknél, és 31%-ban idősebb gyermekeknél és serdülőknél. Ezért a biztonságosság és a hatásosság AML-ben szenvedő, 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem bizonyított, és a melfalán nem alkalmazható 12 évesnél idősebb, AML-ben szenvedő gyermekek esetében (lásd 4.4 pont).

### *Nem malignus hematológiai betegségek*

Tíz vizsgálat értékelte a PHELINUN biztonságosságát és hatásosságát más citotoxikus gyógyszerekkel kombinációban, allogén HSCT előtt alkalmazva, összesen 504 betegen, beleértve a gyermekeket és serdülőket (2 hónaptól 18 éves korig) nem malignus hematológiai betegségekben, így thalassaemiában, sarlósejtes vérszegénységben, hemophagocytás lymphohistiocytosisban (HLH) és X-hez kapcsolt lymphoproliferatív betegségben, kombinált immunhiányban és közönséges változó immunhiányban, súlyos kombinált immunhiányban (*severe combined immune deficiency*, SCID), nem Fanconi anaemiában, csontvelő-rendellenességekben és anyagcserezavarokban.

A legtöbb vizsgálat alemtuzumabot, fludarabint és 140 mg/m<sup>2</sup> melfalánt tartalmazó RIC kezelési protokollt alkalmazott. A legnagyobb vizsgálatot Marsh és munkatársai végezték 2015-ben.

*Marsh et al. 2015*

Ebben az allo-HSCT-vel kapcsolatos retrospektív vizsgálatban 210, nem malignus hematológiai betegségben szenvedő gyermeket kezeltek alemtuzumabot, fludarabint és 140 mg/m<sup>2</sup> melfalánt tartalmazó RIC kezelési protokoll szerint. Az 1 évnél jelentett OS 78%, a 3 évnél jelentett 69% volt. A hároméves EFS 84% volt azoknál a betegeknél, akiken HLA-egyeztetett rokon donor transzplantációt végeztek, szemben az egyeztetett, nem rokon donorral, az 1 allél mismatch vagy 2 allél mismatch donorral végzett transzplantáción átesett betegeknél tapasztalt 64%-, 57%-, illetve 14%-kal (P < .001). A betegek 5%-ának volt szüksége transzplantációra graftvesztés miatt.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Az orális melfalán felszívódása nagyon változó mind a gyógyszer plazmában való első megjelenéséig eltelt idő, mind a plazma csúcskoncentráció tekintetében.

A melfalán abszolút biohasznosulásának vizsgálata során az abszolút biohasznosulás átlagértéke 56 és 85% között mozgott.

Intravénás alkalmazással elkerülhető a myeloablatív kezeléssel járó felszívódás változékonysága.

### Eloszlás

A melfalán a szervezet legtöbb szövetében eloszlik. Mérsékelten kötődik a plazmafehérjékhez, a jelentések alapján a kötődés 69% és 78% között változik. Bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a fehérjékhez való kötődés lineáris a standard dózisú terápiában elért plazmakoncentrációk tartományában, azonban a kötődés koncentrációfüggővé válhat a nagy dózisú terápiában megfigyelt koncentrációknál. A szérumalbumin a fő megkötő fehérje, amely a kötődés körülbelül 55-60%-áért felelős, 20% pedig az  $\alpha$ 1-savanyú glikoproteinhez kötődik. Ezenkívül a melfalánra vonatkozó kötési vizsgálatok egy irreverzibilis komponens jelenlétét tárták fel, amely a plazmafehérjéken létrejött alkilezési reakciónak tulajdonítható.

Annál a 28, különféle rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő betegnél, akik 2-20 perces infúzióban 70-200 mg/testfelület m<sup>2</sup> közötti dózist kaptak, az átlagos eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban  $40,2 \pm 18,3$  liter, a centrális kompartmentben  $18,2 \pm 11,7$  liter volt.

A melfalán korlátozott mértékben jut át a vér-agy gáton. Számos vizsgáló vett le cerebrospinalis folyadékmintát és nem talált mérhető mennyiségű gyógyszert. Egy egyszeri nagy dózissal, gyermekeken végzett vizsgálatban alacsony cerebrospinalis folyadékkoncentrációt (a plazmakoncentráció ~10%-át) figyeltek meg.

### Biotranszformáció

A legfőbb metabolikus út emberben a melfalán monohidroxi-melfalánná és dihidroxi-melfalánná kémiai hidrolízis útján történő átalakulása. Ezek a metabolitok inaktívak.

Az *in vivo* és *in vitro* adatok arra utalnak, hogy az enzimatis lebontás helyett a spontán degradáció a fő meghatározója a gyógyszer felezési idejének emberben.

### Elimináció

Forszírozott diuresis mellett, nagy dózisú intravénás melfalánnal kezelt (140 mg/testfelület m<sup>2</sup>) 15 gyermeknél és 11 felnőttnél azt tapasztalták, hogy a kezdeti felezési idő átlaga  $6,5 \pm 3,6$  perc, míg a terminális felezési idő átlaga  $41,4 \pm 16,5$  perc volt. Annál a 28, különféle rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő betegnél, akik 2-20 perces infúzióban 70-200 mg/testfelület m<sup>2</sup> közötti dózist kaptak, a kezdeti felezési idő átlaga  $8,8 \pm 6,6$  perc, míg a terminális felezési idő átlaga  $73,1 \pm 45,9$  perc volt. Az átlagos clearance-érték  $564,6 \pm 159,1$  ml/perc volt.

## Különleges betegcsoportok

### Vesekárosodás

A melfalán clearance-e vesekárosodásban szenvedő betegeknél csökkenhet (lásd 4.2 és 4.4 pont).

### Idősek

Nem mutattak ki összefüggést az életkor és a melfalán clearance-e, illetve a melfalán terminális eliminációs felezési ideje között (lásd 4.2 pont).

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### Mutagenitás

A melfalán *Salmonella typhimuriumban* mutagén hatásúnak bizonyult. A melfalán kromoszóma-rendellenességeket okozott *in vitro* (emlős sejtekben) és *in vivo* (rágcsálókban). A melfalán potenciális toxicitására vonatkozó klinikai információkat a 4.4 és 4.6 pont tartalmazza.

### Carcinogenitás

Más alkilezőszerekhez hasonlóan a melfalán leukaemogén hatásáról is beszámoltak. Az olyan betegségek melfalán-kezelése után jelentettek akut leukaemiát, mint az amiloid, malignus melanoma, myeloma multiplex, makroglobulinaemia, hideg agglutinin-szindróma és ovarium carcinoma.

A melfalán alkalmazásának mérlegelésekor a potenciális kockázatokat a terápia lehetséges előnyeivel össze kell vetni.

### Reprodukciós toxicitás és fertilitás

Reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a melfalán egyszeri dózisának beadása teratogén hatásúnak bizonyult patkányokban. Az ismételt dózisú reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a melfalán a vemhesség alatt toxikusnak bizonyult, és veleszületett rendellenességeket váltott ki.

A hím egerekben az egyszeri melfalán dózis citotoxicitást váltott ki és kromoszóma-rendellenességeket okozott a spermiumokban. Nőstény egereknél az alomnagyság csökkenését figyelték meg. Regenerálódás után a kisebb alomnagyság megmaradt, amely a tüszők számának csökkenésével magyarázható.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Por

Sósav (pH beállításához)

Povidon

#### Oldószer

Injekcióhoz való víz

Propilén-glikol

Etanol

Nátrium-citrát

### **6.2 Inkompatibilitások**

A PHELINUN nem kompatibilis glükózt tartalmazó infúziós oldatokkal.

Kizárólag 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldat alkalmazása ajánlott.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### PHELINUN 50 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

*Bontatlan injekciós üveg*

3 év.

#### PHELINUN 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

*Bontatlan injekciós üveg*

30 hónap.

#### Feloldás és hígítás után

Feloldás és hígítás után kémiai és fizikai stabilitását 25 °C-on 1 óra 30 percen keresztül őrzi meg, ezért az oldat elkészítésétől az infúzió befejezéséig terjedő idő nem haladhatja meg az 1 óra 30 percet.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert feloldás után azonnal fel kell használni. Amennyiben az oldat nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás előtti, felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

Az elkészített oldatot nem szabad hűtőszekrényben tárolni, mert csapadékkiváláshoz vezet.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőben nem tárolható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

#### Por

I-es típusú injekciós üveg bevonattal ellátott klórbutil gumidugóval és lepattintható alumínium kupakkal lezárva.

#### Oldószer

I-es típusú injekciós üveg bevonattal ellátott klórbutil gumidugóval és lepattintható alumínium kupakkal lezárva.

Kiszerelés: egy, 50 mg vagy 200 mg melfalánt tartalmazó injekciós üveg, és egy, 10 ml vagy 40 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a gyógyszer kezelésével kapcsolatos információk**

#### A PHELINUN oldat elkészítése

A port az injekciós üveg kinyitása után azonnal fel kell oldani.

A PHELINUN-t 25 °C alatti hőmérsékleten kell elkészíteni úgy, hogy a liofilizált port 10 ml vagy 40 ml oldószerben feloldjuk, és azonnal erőteljesen összerázzuk, amíg tiszta, látható részecskéktől mentes oldatot nem kapunk. Kizárólag tiszta, látható részecskéktől mentes oldatot lehet felhasználni.

Hacsak a koncentrátumot nem gyors infúzióba adjuk injekciós porton keresztül, az elkészített oldatot beadás előtt megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal tovább kell hígítani, amíg egy 0,45-4,0 mg/ml közötti végkoncentrációjú oldatot kapunk.



A PHELINUN koncentrátum és oldat stabilitása korlátozott, ezért közvetlenül a beadás előtt kell elkészíteni.

A feloldás, valamint az oldat 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal való hígítása és az infúzió beadásának vége között eltelt idő maximálisan 1 óra 30 perc lehet.

#### Kezelés és ártalmatlanítás

Az antineoplasztikus szerek biztonságos kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó eljárásrendeket az egészségügyi szakembereknek vagy személyzetnek be kell tartania, és ezeknek az eljárásoknak meg kell felelniük a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó hatályos ajánlásoknak (lásd 4.2 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

ADIENNE S.r.l. S.U.  
Via Galileo Galilei, 19  
20867 Caponago (MB)  
Olaszország  
Telefon: + 39 0240700445  
e-mail-címe: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

### **9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

### **10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)**

Erre a gyógyszerre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv (RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**Külső doboz**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

PHELINUN 50 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
melfalán

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üvegnyi por 50 mg melfalánt tartalmaz (melfalán-hidroklorid formájában).  
10 ml oldószerrel való feloldás után az oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

Por: sósav és povidon

Oldószer: injekcióhoz való víz, propilén-glikol, etanol és nátrium-citrát **További információért lásd a betegtájékoztatót.**

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg, 50 mg por  
1 injekciós üveg, 10 ml oldószer

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás és hígítás utáni intravénás használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Feloldás/hígítás után: a terméket azonnal fel kell használni.  
**További információért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőben nem tárolható!

A gyógyszer injekciós üvege a külső csomagolásban tartandó a fénytől való megóvás érdekében.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1487/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**POR INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

PHELINUN 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

melfalán

Feloldás és hígítás utáni intravénás használatra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

50 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Citotoxikus

ADIENNE S.r.l. S.U.



**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Oldószeres injekciós üveg**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A PHELINUN 50 mg oldószer

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Csak feloldási célra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

10 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### Külső doboz

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

PHELINUN 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
melfalán

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üvegnyi por 200 mg melfalánt tartalmaz (melfalán-hidroklorid formájában)  
40 ml oldószerrel való feloldás után az oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

Por: sósav és povidon

Oldószer: injekcióhoz való víz, propilén-glikol, etanol és nátrium-citrát. **További információért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg, 200 mg por  
1 injekciós üveg, 40 ml oldószer

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás és hígítás utáni intravénás használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Feloldás/hígítás után: a terméket azonnal fel kell használni.

További információért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőben nem tárolható!

A gyógyszer injekciós üvege a külső csomagolásban tartandó a fénytől való megóvás érdekében.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1487/002

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

## **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **POR INJEKCIÓS ÜVEG**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

PHELINUN 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

melfalán

Feloldás és hígítás utáni intravénás használatra.

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy injekciós üvegnyi por 200 mg melfalánt tartalmaz (melfalán-hidroklorid formájában)

40 ml oldószerrel való feloldás után az oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: sósav és povidon **További információért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg, 200 mg por

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Feloldás és hígítás utáni intravénás használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Citotoxikus

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Feloldás/hígítás után: a terméket azonnal fel kell használni.

**További információért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!**

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőben nem tárolható!

A gyógyszer injekciós üvege a külső csomagolásban tartandó a fénytől való megóvás érdekében.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1487/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Oldószeres injekciós üveg**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A PHELINUN 200 mg oldószer

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Csak feloldási célra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

40 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

### PHELINUN 50 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz melfalán

**Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PHELINUN és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PHELINUN alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a PHELINUN-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PHELINUN-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a PHELINUN és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A PHELINUN egy melfalán nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. A melfalán az úgynevezett citotoxikus gyógyszerek (más néven kemoterápia) csoportjába tartozik, és képes csökkenteni bizonyos sejtek számát.

A PHELINUN önmagában vagy más gyógyszerekkel, illetve teljestest besugárással együtt a következő betegségek kezelésére alkalmazható:

- különböző típusú csontvelődaganat: mielóma multiplex, akut limfoid leukémia (akut limfoblasztos leukémiának, ALL-nak is nevezik) és akut mieloid leukémia (AML).
- malignus limfóma (Hodgkin limfóma és non-Hodgkin limfóma) – olyan rosszindulatú daganattípus, amely a fehérvérsejtek bizonyos fajtáit, az úgynevezett limfocitákat (fertőzések ellen védő sejtek) érinti.
- neuroblasztóma – olyan daganattípus, amely a szervezet rendellenes idegsejtjeiből fejlődik ki.
- előrehaladott petefészekdaganat.
- előrehaladott emlődaganat.

A PHELINUN-t vérképzőszervi daganatban szenvedő felnőtteknél is alkalmazzák előkészítő kezelésként más citotoxikus gyógyszerekkel együtt, **vérképző őssejt-átültetés (-transzplantáció) előtt**, valamint a vér daganatos és nem daganatos megbetegedéseire, gyermekeknél és serdülőknél.

#### 2. Tudnivalók a PHELINUN alkalmazása előtt

Ha kétségei vannak, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

#### Nem kaphat PHELINUN-t:

- ha allergiás a melfalánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha várandós (csak a véreképző őssejt-transzplantáció előtti kezelés vonatkozásában) vagy szoptat.



## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A melfalán-kezelés alatt a vérképet gondosan ellenőrzik, mivel ez a gyógyszer erős sejtpusztító (citotoxikus) hatással bír és ezáltal a vörsejtek számát nagymértékben csökkenti.

A melfalán-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre:

- nemrégiben sugárkezelést vagy daganatellenes gyógyszereket kapott, mert ezek gyakran csökkentik a vörsejtek számát;
- ha Önnél fertőzés jelei mutatkoznak (láz, hidegrázás stb.). Melfalán-kezelés esetén a fertőzések megelőzésére kezelőorvosa felírhat gyógyszereket, például antibiotikumot, gombaellenes vagy vírusellenes gyógyszert. Kezelőorvosa fontolóra veheti vérkészítmények (például vörösvértestek és vérlemezkék) adását is;
- ha védőoltást fog kapni vagy ha nemrégiben kapott védőoltást. Melfalán-kezelés alatt egyes élő gyengített kórokozót tartalmazó védőoltások (például gyermekbénulás, kanyaró, mumpsz és rubeola ellen) megfertőzhetik Önt;
- ha veseproblémái vagy veseelégtelensége van (nem működik elég jól a veséje). Ebben az esetben a PHELINUN adagját csökkenteni kell;
- ha valaha trombózis volt (vérrög a vénájában). A melfalán lenalidomiddal és prednizonnal, vagy talidomiddal, vagy dexametazonnal kombinációban növelheti a vérrögök kialakulásának kockázatát. Orvosa dönthet úgy, hogy a trombózis megelőzésére gyógyszert ad Önnek.

Melfalán-kezelés alatt megfelelő folyadékbevitel és forszírozott diurézis (nagy mennyiségű folyadék adása vénás infúzióban) ajánlott.

### **Gyermekek és serdülők**

Gyermekeknél és serdülőknél nagyobb valószínűséggel alakulnak ki súlyos légzési és gyomor-bélrendszeri szövődmények. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha légzési vagy gyomor-bélrendszeri bántalmak lépnek fel Önnél.

A melfalán nem alkalmazható előkészítő kezelésként vérképző őssejt-transzplantáció előtt akut mieloid leukémiában szenvedő, 12 évesnél idősebb serdülőknél.

A melfalánnak, mint vérképző őssejt-transzplantáció előtt alkalmazott előkészítő gyógyszernek a biztonságossága és hatásossága akut mieloid leukémia és akut limfoid leukémia kezelésében 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem bizonyított.

### **Egyéb gyógyszerek és a PHELINUN**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Mindenképpen mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a következő gyógyszerek valamelyikét kapja:

- egyéb citotoxikus gyógyszerek (kemoterápia);
- védőoltás, vagy ha nemrégiben beoltották (lásd figyelmeztetések és óvintézkedések), általános megbetegedés kockázata miatt, amely halálos kimenetelű is lehet;
- nalidixinsav (húgyúti fertőzések kezelésére használt antibiotikum). Melfalánnal együtt adva halálos kimenetelű vérzéses bél- és vastagbélgyulladást okozhat gyermekeknél.
- buszulfán (egy bizonyos típusú daganatos betegség kezelésére szolgál). Gyermekeknél beszámoltak arról, hogy ha a melfalánt kevesebb mint 24 órával az utolsó, szájon át adott adag buszulfán után adják be, az elősegítheti bizonyos mérgező hatások kialakulását.

Vesekárosodásról számoltak be, amikor vérképző őssejt-transzplantáció után a graft-versus-host betegség megelőzésére ciklosporint alkalmaztak.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

#### Terhesség

A vérképző őssejt-transzplantáció terhes nőknél ellenjavallt. A többi javallat esetén a melfalán nem ajánlott terhesség alatt, mert maradandó károsodást okozhat a magzatban.

Fontos, hogy a melfalán-kezelés megkezdése előtt közölje kezelőorvosával, ha Ön terhes. Önnek és kezelőorvosának mérlegelnie kell a melfalán-kezelés kockázatait és előnyeit Önre és gyermekére nézve.

Megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a terhesség elkerülése érdekében, amíg Önnél vagy partnerénél a melfalán-kezelés tart, és azt követően még 6 hónapig.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a melfalán átjut-e az anyatejbe. Ne szoptasson addig, amíg Önt PHELINUN-nal kezelik.

#### Termékenység

A melfalán hatással lehet a petefészekre vagy a spermiumokra, és így meddőséget okozhat. Nőknél a peteérés (ovuláció) és ennek következtében a menstruáció leállhat (amenorrea). Az állatkísérletek eredményei alapján feltételezhető, hogy férfiaknál nem vagy csak kis mennyiségben képződnek életképes hímivarsejtek (spermiumok). Ezért kezelés előtt javasoljuk, hogy szakember segítségével vizsgálják meg a spermiumok eltárolásának lehetőségét.

#### Férfi és női fogamzásgátlás

Javasoljuk, hogy a melfalán-kezelésben részesülő férfiak és nők megfelelő fogamzásgátló módszert alkalmazzanak a kezelés alatt és azt követően még 6 hónapig.

### **A gyógyszer hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer hányingert és hányást okozhat, ami ronthatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ez a gyógyszer alkoholt is tartalmaz, amely valószínűleg hatással lehet a gyermekekre és a serdülőkre (további információkat lásd alább).

### **A PHELINUN etanolt (alkoholt) tartalmaz**

Ennek a gyógyszernek az oldószer összetevője 0,4 g alkoholt (etanolt) tartalmaz injekciós üvegenként, ami 42 mg/ml (0,42 m/V%) alkohollal egyenértékű. Az oldószert tartalmazó injekciós üvegben lévő mennyiség 10 ml sörnek vagy 4 ml bornak felel meg.

#### *Felnőttek*

A gyógyszerben található alkohol felnőttekre várhatóan nem lesz hatással.

Az alkohol mennyisége ebben a gyógyszerben megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha más gyógyszereket is szed.

Ha Ön terhes vagy szoptat, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert. Lásd még a fenti, terhesség alatt található információkat.

Ha Ön alkoholfüggő, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert.

#### *Gyermekek és serdülők*

A gyógyszerben található alkohol várhatóan hatással lesz a gyermekekre és serdülőkre. Ezen hatások közé tartozhat az álmoság és a viselkedészavar. Befolyásolhatja továbbá a koncentrációs képességüket és fizikai tevékenységekben való részvételüket is. Amennyiben Ön epilepsziás vagy májproblémái vannak, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert.

Az ebben a gyógyszerben lévő alkoholtartalom megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha más gyógyszereket is szed.

Ha Ön terhes vagy szoptat, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert. Lásd még a fenti, terhesség alatt található információkat.

Ha Ön alkoholfüggő, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert.

#### **A PHELINUN propilén-glikolt tartalmaz**

Ez a gyógyszer 6,2 g propilén-glikolt tartalmaz 10 ml oldószerben, ami 0,62 g/ml koncentrációval egyenértékű.

Ha gyermeke 5 évnél fiatalabb, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt beadják neki ezt a gyógyszert, különösen akkor, ha más propilén-glikol vagy alkohol tartalmú gyógyszereket is kap.

Ha Ön terhes vagy szoptat, csak akkor alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt kezelőorvosa javasolta. Lásd még a fenti, terhesség alatt található információkat.

Ha Ön máj- vagy vesebetegségben szenved, csak akkor alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt kezelőorvosa javasolta. Mialatt Önt ezzel a gyógyszerrel kezelik, orvosa több ellenőrző vizsgálatot is végezhet.

Az ebben a gyógyszerben található propilén-glikol ugyanazokat a hatásokat válthatja ki, mint az alkoholfogyasztás, és növelheti a mellékhatások kialakulásának valószínűségét.

Csak kezelőorvosa javaslatára alkalmazza ezt a gyógyszert. Mialatt Önt ezzel a gyógyszerrel kezelik, orvosa több ellenőrző vizsgálatot is végezhet.

#### **A PHELINUN nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a PHELINUN-t?**

A PHELINUN-t minden alkalommal olyan egészségügyi szakember adja be Önnek, aki jártas a daganatellenes gyógyszerek beadásában vagy az vérképző őssejt-transzplantációban.

Kezelőorvosa az Ön testfelülete vagy testtömege, illetve az Ön betegsége és veseműködése alapján számolja ki az Ön PHELINUN adagját.

Ha a PHELINUN-t vérképző őssejt-transzplantáció előtti kezelésként alkalmazzák, akkor mindig más gyógyszerekkel együtt adják.

#### **Alkalmazása felnőtteknél**

Az ajánlott adagolási tartomány 100-200 mg/testfelület m<sup>2</sup>. Az adag egyenlően elosztható 2 vagy 3 egymást követő napra.

#### **Alkalmazása gyermekek és serdülők esetén**

Az adagolási rend a következő: egy adag 100 és 240 mg/testfelület m<sup>2</sup> között. Az adag egyenlően elosztható 2 vagy 3 egymást követő napra.

#### **Alkalmazása csökkent veseműködésű betegeknél**

Az adag általában kisebb, a veseprobléma súlyosságától függően.

#### **Az infúzió beadása**

A PHELINUN-t infúzióban fogják beadni a vénájába.

Ha a PHELINUN infúzió véletlenül a vénán kívülre kerül és a környező szövetekbe jut, vagy a vénából kiszivárog a környező szövetekbe, a PHELINUN alkalmazását azonnal meg kell szakítani, mert súlyos

szövetkárosodást okozhat. A gyógyszer vénán kívülre kerülése általában fájdalmat, például szúrós és égő érzést okoz. Ha a beteg nem tudja jelezni a fájdalmát, akkor az egyéb jelekre, például az injekció beadásának helyén fellépő bőrpírra és duzzanatra kell figyelni.

#### **Ha az előírtnál több PHELINUN-t kapott**

Ha úgy gondolja, hogy több gyógyszert kapott, vagy egy adag kimaradt, azonnal jelezze orvosának vagy ápolójának.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon orvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

##### **Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhetnek)**

- Graft versus host betegség kialakulása vérképző őssejt-transzplantációt követően (potenciálisan életveszélyes állapot, ahol az átültetett sejtek megtámadják a szervezetet).
- A vérben keringő sejtek és vérlemezék mennyiségének csökkenése, ami vérszegénységhez (a vörösvértestek számának csökkenéséhez), rendellenes vérzéshez, bevérzéshez vezethet;
- Hajhullás (alopécia) – nagy dózis alkalmazása esetén.

##### **Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):**

- Esetenként súlyos és életveszélyes fertőzés.
- Gyomor- bélrendszeri vérzés.
- Hányinger.
- Hányás.
- Hasmenés.
- A szájban vagy a száj környékén előforduló gyulladás (sztomatitisz).
- Két vagy több szervrendszer működési zavara, amely diszkomfortérzést okozhat és életveszélyes is lehet.
- Láz, hidegrázás.
- Menstruáció kimaradása (amenorrea).
- A női nemi szervek működésének rendellenességei, amik elégtelen petefészekműködést és korai menopauzát okozhatnak.
- Férfiaknál: hímivarsejtek (spermiumok) hiánya az ondóban (azoospermia).
- Hajhullás (alopécia) – normál dózis alkalmazása esetén.

##### **Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):**

- Szeptikus sokk.
- Daganatos betegség terjedése, rosszabbodása vagy kiújulása, új daganat megjelenése.
- Leukémia, mielodiszpláziás szindróma (egy adott vérrák típus).
- Légzési rendellenességek: légzési elégtelenség, légszomj (akut respiratorikus distressz szindróma), tüdőgyulladás (pneumonitisz, idiopátiás pneumónia szindróma), a tüdőszövetek megkeményedése (intersticiális tüdőbetegség, tüdőfibrozis), tüdővérzés.
- Vérrögképződés a szervezet kis ereiben, ami károsítja az agyat, a vesét és a szívet.
- Agyvérzés.
- Májbetegségek: toxikus májkárosodás, a májvéna elzáródása.
- Bőrbetegség: a bőr kivörösödése kicsi, egyesülő dudorokkal (makulopapulózus kiütés).
- Vesekárosodás (akut vesekárosodás, nefrózis szindróma), csökkent veseműködés.

### **Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)**

- Súlyos és néha végzetes allergiás reakció; a tünetek közé tartozhat a csalánkiütés, ödéma, bőrkkiütések, eszméletvesztés, nehézlégzés, alacsony vérnyomás, szívelégtelenség és halál.
- Keringésösszeomlás (szívmegállás miatt).
- Bőrviszketés.
- Májproblémák, amelyeket a vérvizsgálat kimutathat, vagy amelyek sárgaságot okozhatnak (sárga elszíneződés a bőrben és a szem ínhártyájában).
- A vörösvértestek korai lebomlásával járó betegség, amelynek tünetei a fáradtság, légszomj, szédülés, és fejfájás, illetve a bőr vagy a szem sárga elszíneződése.

### **Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):**

- Szív- érrendszeri rendellenességek: a szív pumpálási képességében bekövetkező változások és rendellenességek, amelyek folyadékviszataratást, légszomjat, fáradtságérzetet (szívelégtelenség – kardiomiopátia) és a szívburok gyulladását okozzák (perikardiális effúzió).
- Megnövekedett vérnyomás a tüdő artériáiban.
- Véres vizelettel kísért húgyhólyag-gyulladás.
- Súlyos gyulladásos és immunológiai szövődmények (hemofagocitás limfocitózis).
- Súlyos bőrkárosodás (pl. elváltozások, bulla, hámlás súlyosabb esetben bőrleválás), amely potenciálisan a teljes testfelületet érintheti és életveszélyes lehet (Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis).
- Emelkedett vérkreatininszint.
- Vérzés.
- A mélyvénákban, különösen a lábakban, kialakuló vérrögök (mélyvénás trombózis) és a tüdőartéria elzáródása (tüdőembólia).

A vért érintő súlyos megbetegedésben szenvedők forrását, vagy bizsergő érzést tapasztalhatnak.

Gyermekeknél és serdülőknél nagyobb valószínűséggel alakulnak ki súlyos légzési és gyomor-bélrendszeri szövődmények.

Ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, vagy ha bármely mellékhatás súlyossá válik, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a PHELINUN-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható: :”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőben nem tárolható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne öntsön a lefolyóba vagy dobjon háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a PHELINUN?

- A gyógyszer hatóanyaga a melfalán. Egy injekciós üvegnyi por 50 mg melfalánt tartalmaz (melfalán-hidroklorid formájában). 10 ml oldószerrel való feloldás után az oldat végső koncentrációja 5 mg/ml melfalán.
- Egyéb összetevők:  
Por: sósav és povidon  
Oldószer: injekcióhoz való víz, propilén-glikol, etanol és nátrium-citrát (lásd a betegtájékoztató 2. pontját)

### Milyen a PHELINUN külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A PHELINUN egy porból és oldószerből álló készítmény, melyből oldatos infúzióhoz való koncentrátum készíthető.

Az átlátszó injekciós üvegbe töltött por fehér vagy halványsárga színű, por vagy porpogácsa állagú. Oldószer: átlátszó, színtelen folyadék átlátszó injekciós üvegben.

Minden csomag PHELINUN tartalmaz egy injekciós üveget 50 mg porral (melfalán) és egy injekciós üveget 10 ml oldószerrel.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

ADIENNE S.r.l. S.U.  
Via Galileo Galilei, 19  
20867 Caponago (MB)  
Olaszország  
Telefon: +39 0240700445  
e-mail-címe: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

### Gyártó

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

### A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

### Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található:

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

-----  
Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

### PHELINUN 50 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Mint minden nagy dóziszú kemoterápia esetében, ennek a gyógyszernek az elkészítése és kezelése is számos óvintézkedést igényel mind az egészségügyi szakemberek, mind környezetük védelme érdekében, figyelembe véve a beteg számára előírt biztonsági feltételeket.

A parenterális készítmények sterilitásának megőrzéséhez szükséges szokásos óvintézkedések mellett a következők szükségesek:

- Viseljen hosszú ujjú és szoros mandzsettájú köpenyt, amely megakadályozza az oldat véletlen bőrre jutását.
- Viseljen eldobható sebészeti maszkot és védőszemüveget.
- Az aseptikus eljárásnak megfelelő kézmosás után vegyen fel eldobható kesztyűt.
- Az oldatot egy erre kijelölt helyiségben készítse elő.
- Extravatio esetén állítsa le az infúziót.
- Az oldat elkészítéséhez használt eszközöket (fecskendőket, kötszereket, munkafelületvédő lemezt, injekciós üveget) az e célra fenntartott hulladéktárolóba dobja el.
- A szennyezett hulladékot semmisítése meg.
- Az exkrétumot és a hányadékot óvatosan kezelje.

Ha a PHELINUN véletlenül bőrfelülettel érintkezik, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel.

Véletlen szembe vagy nyálkahártyára kerülés esetén bő vízzel öblítse le.

A készítmény belégzése kerülendő.

A terhes nőknek kerülniük kell a citotoxikus gyógyszerekkel való érintkezést.

### Thromboemboliás szövődmények

Legalább a kezelés első 5 hónapjában thrombosis prophylaxist kell alkalmazni, különösen azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a thrombosis kockázata. Az antithromboticus prophylacticus intézkedések megtételére vonatkozó döntést az adott beteg kockázati tényezőinek alapos értékelését követően kell meghozni (lásd a Phelinun alkalmazási előírásának 4.4 és 4.8 pontját).

Amennyiben a betegnél thromboemboliás szövődmény alakul ki, a kezelést le kell állítani, és standard antikoaguláns terápiát kell elkezdni. Amint a beteget sikerült az antikoaguláns kezeléssel stabilizálni, és a thromboemboliás szövődményének ellátása megtörtént, az előny/kockázat mérlegelését követően a melfalán-kezelés lenalidomiddal és prednizzonnal, vagy talidomiddal és prednizzonnal, vagy dexametazonnal kombinációban újrakezeshető az eredeti adaggal. A betegnek a melfalán-kezelés alatt folytatnia kell az antikoaguláns terápiát.

### Adagolás

#### Felnőttek

*Myeloma multiplex, malignus lymphoma (Hodgkin, non-Hodgkin lymphoma), akut lymphoblastos és myeloblastos leukaemia (ALL és AML), ovarium carcinoma és emlő adenocarcinoma kezelése nagy dózissal*

Az adagolási rend a következő: egy adag 100-200 mg/testfelület  $m^2$  (kb. 2,5-5,0 mg/ttkg). Az adag egyenlően elosztható 2 vagy 3 egymást követő napra. A 140 mg/testfelület  $m^2$ -t meghaladó dózisok alkalmazását követően autológ haematopoieticus őssejt-transzplantációra van szükség.

*Malignus haematologiai betegségek kezelése allogén haematopoieticus őssejt-transzplantáció előtt*

Az ajánlott adag 140 mg/ $m^2$  napi egyszeri infúzióként beadva vagy 70 mg/ $m^2$  naponta egyszer két egymást követő napon.

#### Gyermekek és serdülők

*Akut lymphoblastos és myeloblastos leukaemia kezelése nagy dózissal*

Az adagolási rend a következő: egy adag 100-200 mg/testfelület  $m^2$  (kb. 2,5-5,0 mg/ttkg). Az adag egyenlően elosztható 2 vagy 3 egymást követő napra. A 140 mg/testfelület  $m^2$ -t meghaladó dózisok alkalmazását követően autológ haematopoieticus őssejt-transzplantációra van szükség.

*Gyermekkori neuroblastoma kezelése*

A hagyományos kezeléssel kapott válasz megerősítéséhez az ajánlott adag egy egyszeri dózis 100 mg/ $m^2$  és 240 mg/testfelület  $m^2$  között (esetenként 3 egymást követő napra egyenlően elosztva),

autológ haematopoieticus őssejt-transzplantációval együtt. Az infúziót önmagában vagy sugárterápiával és/vagy más citotoxikus gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni.

#### *Haematologiai betegségek kezelése allogén haematopoieticus őssejt-transzplantáció előtt*

Az ajánlott adag a következő:

- malignus hematológiai betegségek: 140 mg/m<sup>2</sup> napi egyszeri infúzióként;
- nem malignus haematologiai betegségek: 140 mg/m<sup>2</sup> napi egyszeri infúzióként vagy 70 mg/m<sup>2</sup> napi egyszer, két egymást követő napon.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

A PHELINUN időseknél történő alkalmazása vonatkozásában nem áll rendelkezésre dózisajánlás.

Időseknél azonban gyakran alkalmaznak szokásos melfalán adagokat.

A nagy dózisu melfalán időseknél történő alkalmazásával kapcsolatos tapasztalat korlátozott. Ezért nagy dózisu melfalán időseknél történő alkalmazása előtt mérlegelni kell, hogy biztosított-e a megfelelő teljesítményszint és szervfunkció.

##### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél módosítani kell a dózist (lásd a Phelinun alkalmazási előírásának 4.4 pontját).

Bár a melfalán változó a clearance-e, ez a vesefunkció károsodása esetén csökkenhet.

Nagy dózisu melfalán haematopoieticus őssejt-transzplantációval együtt még dialízisfüggő, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél is sikeresen alkalmazták.

Nagy dózisu intravénás melfalán (100-240 mg/testfelület m<sup>2</sup>) alkalmazása esetén a dóziscsökkentés szükségessége a vesekárosodás mértékétől, a terápiás igénytől, valamint attól is függ, hogy ismételt sor kerül-e a haematopoieticus őssejtek beadására. 140 mg/m<sup>2</sup>-t meghaladó dózisban a melfalán haematopoieticus őssejt-transzplantáció nélkül nem szabad beadni.

#### A PHELINUN oldat elkészítése

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azon a bomlás látható jeleit észleli.

A PHELINUN-t 25 °C alatti hőmérsékleten kell elkészíteni úgy, hogy a liofilizált port 10 ml oldószerben feloldjuk, és azonnal erőteljesen összerázzuk, amíg tiszta, látható részecskéktől mentes oldatot nem kapunk. Kizárólag tiszta, látható részecskéktől mentes oldatot lehet felhasználni.

Hacsak a koncentrátumot nem gyors infúzióba adjuk injekciós porton keresztül, az elkészített oldatot beadás előtt megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal tovább kell hígítani, amíg egy 0,45-4,0 mg/ml közötti végkoncentrációjú oldatot kapunk.

A PHELINUN koncentrátum és oldat stabilitása korlátozott, ezért közvetlenül a beadás előtt kell elkészíteni. A feloldás, valamint az oldat 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal való hígítása és az infúzió beadásának vége között eltelt idő maximálisan 1 óra 30 perc lehet.

A PHELINUN nem kompatibilis glükózt tartalmazó infúziós oldatokkal.

Kizárólag 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldat használata ajánlott.

Ha a feloldott vagy hígított oldatban zavarosodás vagy kristályosodás látható, a készítményt meg kell semmisíteni.

#### Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

A PHELINUN intravénásan alkalmazandó.

A PHELINUN perifériás vénás úton történő beadása esetén extravasatio kockázata volt megfigyelhető. Extravasatio esetén a gyógyszer beadását azonnal meg kell szakítani, és a beadáshoz centrális vénás katétert kell használni.

A PHELINUN-t, koncentrátum (5 mg/ml) formájában, egy gyorsan folyó infúziós oldat portjába javasolt lassan beinjektálni.



A transzplantációval vagy anélkül alkalmazott nagy dózisú PHELINUN-t az extravasatio elkerülése érdekében centrális vénás katéteren keresztül, hígított formában javasolt beadni. Ha a koncentrátum (5 mg/ml) gyorsan folyó infúziós oldatba történő lassú injektálása nem megoldható, a PHELINUN, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal tovább hígítva, egy infúziós zsákban, lassan folyó infúziós oldatként beadható.

Az infúziós oldatban tovább hígított PHELINUN csökkent stabilitással rendelkezik, és a lebomlás sebessége a hőmérséklet emelkedésével gyorsan növekszik.

Az infúziót javasolt 25 °C alatti hőmérsékleten beadni.

#### Megsemmisítés

A 1,5 órán belül fel nem használt oldatot a citotoxikus gyógyszerek kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó általános irányelvek szerint kell megsemmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

### PHELINUN 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz melfalán

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PHELINUN és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PHELINUN alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a PHELINUN-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PHELINUN-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a PHELINUN és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A PHELINUN egy melfalán nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. A melfalán az úgynevezett citotoxikus gyógyszerek (más néven kemoterápia) csoportjába tartozik, és képes csökkenteni bizonyos sejtek számát.

A PHELINUN önmagában vagy más gyógyszerekkel, illetve teljesest besugárással együtt a következő betegségek kezelésére alkalmazható:

- különböző típusú csontvelődaganat: mielóma multiplex, akut limfoid leukémia (akut limfoblasztos leukémiának, ALL-nak is nevezik) és akut mieloid leukémia (AML).
- malignus limfóma (Hodgkin limfóma és non-Hodgkin limfóma) – olyan rosszindulatú daganattípus, amely a fehérvérsejtek bizonyos fajtáit, az úgynevezett limfocitákat (fertőzések ellen védő sejtek) érinti.
- neuroblasztóma – olyan daganattípus, amely a szervezet rendellenes idegsejtjeiből fejlődik ki.
- előrehaladott petefészekdaganat.
- előrehaladott emlődaganat.

A PHELINUN-t vérképzőszervi daganatban szenvedő felnőtteknél is alkalmazzák előkészítő kezelésként más citotoxikus gyógyszerekkel együtt, **vérképző őssejt-átültetés (-transzplantáció) előtt**, valamint a vér daganatos és nem daganatos megbetegedéseire, gyermekeknél és serdülőknél.

#### 2. Tudnivalók a PHELINUN alkalmazása előtt

Ha kétségei vannak, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

#### Nem kaphat PHELINUN-t:

- ha allergiás a melfalánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha várandós (csak a véreképző őssejt-transzplantáció előtti kezelés vonatkozásában) vagy szoptat.

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A melfalán-kezelés alatt a vérképet gondosan ellenőrzik, mivel ez a gyógyszer erős sejtpusztító (citotoxikus) hatással bír és ezáltal a vörsejtek számát nagymértékben csökkenti.

A melfalán-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre:

- nemrégiben sugárkezelést vagy daganatellenes gyógyszereket kapott, mert ezek gyakran csökkentik a vörsejtek számát;
- ha Önnél fertőzés jelei mutatkoznak (láz, hidegrázás stb.). Melfalán-kezelés esetén a fertőzések megelőzésére kezelőorvosa felírhat gyógyszereket, például antibiotikumot, gombaellenes vagy vírusellenes gyógyszert. Kezelőorvosa fontolóra veheti vérkészítmények (például vörösvértestek és vérlemezkék) adását is;
- ha védőoltást fog kapni vagy ha nemrégiben kapott védőoltást. Melfalán-kezelés alatt egyes élő gyengített kórokozót tartalmazó védőoltások (például gyermekbénulás, kanyaró, mumpsz és rubeola ellen) megfertőzhetik Önt;
- ha veseproblémái vagy veseelégtelensége van (nem működik elég jól a veséje). Ebben az esetben a PHELINUN adagját csökkenteni kell;
- ha valaha trombózis volt (vérrög a vénájában). A melfalán lenalidomiddal és prednizzonnal, vagy talidomiddal, vagy dexametazonnal kombinációban növelheti a vérrögök kialakulásának kockázatát. Orvosa dönthet úgy, hogy a trombózis megelőzésére gyógyszert ad Önnek.

Melfalán-kezelés alatt megfelelő folyadékbevitel és forszírozott diurézis (nagy mennyiségű folyadék adása vénás infúzióban) ajánlott.

### **Gyermekek és serdülők**

Gyermekeknél és serdülőknél nagyobb valószínűséggel alakulnak ki súlyos légzési és gyomor-bélrendszeri szövődmények. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha légzési vagy gyomor-bélrendszeri bántalmak lépnek fel Önnél.

A melfalán nem alkalmazható előkészítő kezelésként vérképző őssejt-transzplantáció előtt akut mieloid leukémiában szenvedő, 12 évesnél idősebb serdülőknél.

A melfalánnak, mint vérképző őssejt-transzplantáció előtt alkalmazott előkészítő gyógyszernek a biztonságossága és hatásossága akut mieloid leukémia és akut limfoid leukémia kezelésében 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem bizonyított.

### **Egyéb gyógyszerek és a PHELINUN**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Mindenképpen mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a következő gyógyszerek valamelyikét kapja:

- egyéb citotoxikus gyógyszerek (kemoterápia);
- védőoltás, vagy ha nemrégiben beoltották (lásd figyelmeztetések és óvintézkedések), általános megbetegedés kockázata miatt, amely halálos kimenetelű is lehet;
- nalidixinsav (húgyúti fertőzések kezelésére használt antibiotikum). Melfalánnal együtt adva halálos kimenetelű vérzéses bél- és vastagbélgyulladást okozhat gyermekeknél.
- buszulfán (egy bizonyos típusú daganatos betegség kezelésére szolgál). Gyermekeknél beszámoltak arról, hogy ha a melfalánt kevesebb mint 24 órával az utolsó, szájon át adott adag buszulfán után adják be, az elősegítheti bizonyos mérgező hatások kialakulását.

Vesekárosodásról számoltak be, amikor vérképző őssejt-transzplantáció után a graft-versus-host betegség megelőzésére ciklosporint alkalmaztak.

## **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

### Terhesség

A vérképző őssejt-transzplantáció terhes nőknél ellenjavallt. A többi javallat esetén a melfalán nem ajánlott terhesség alatt, mert maradandó károsodást okozhat a magzatban.

Fontos, hogy a melfalán-kezelés megkezdése előtt közölje kezelőorvosával, ha Ön terhes. Önnek és kezelőorvosának mérlegelnie kell a melfalán-kezelés kockázatait és előnyeit Önre és gyermekére nézve.

Megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a terhesség elkerülése érdekében, amíg Önnél vagy partnerénél a melfalán-kezelés tart, és azt követően még 6 hónapig.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a melfalán átjut-e az anyatejbe. Ne szoptasson addig, amíg Önt PHELINUN-nal kezelik.

### Termékenység

A melfalán hatással lehet a petefészerekre vagy a spermiumokra, és így meddőséget okozhat. Nőknél a peteérés (ovuláció) és ennek következtében a menstruáció leállhat (amenorrea). Az állatkísérletek eredményei alapján feltételezhető, hogy férfiaknál nem vagy csak kis mennyiségben képződnek életképes hímivarsejtek (spermiumok). Ezért kezelés előtt javasoljuk, hogy szakember segítségével vizsgálják meg a spermiumok eltárolásának lehetőségét.

### Férfi és női fogamzásgátlás

Javasoljuk, hogy a melfalán-kezelésben részesülő férfiak és nők megfelelő fogamzásgátló módszert alkalmazzanak a kezelés alatt és azt követően még 6 hónapig.

### **A gyógyszer hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer hányingert és hányást okozhat, ami ronthatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ez a gyógyszer alkoholt is tartalmaz, amely valószínűleg hatással lehet a gyermekekre és a serdülőkre (további információkat lásd alább).

### **A PHELINUN etanolt (alkoholt) tartalmaz**

Ennek a gyógyszernek az oldószer összetevője 1,6 g alkoholt (etanolt) tartalmaz injekciós üvegenként, ami 42 mg/ml (0,42 m/V%) alkohollal egyenértékű. Az oldószert tartalmazó injekciós üvegben lévő mennyiség 40 ml sörnek vagy 17 ml bornak felel meg.

### *Felnőttek*

A gyógyszerben található alkohol felnőttekre várhatóan nem lesz hatással.

Az alkohol mennyisége ebben a gyógyszerben megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha más gyógyszereket is szed.

Ha Ön terhes vagy szoptat, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert. Lásd még a fenti, terhesség alatt található információkat.

Ha Ön alkoholfüggő, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert.

### *Gyermekek és serdülők*

A gyógyszerben található alkohol várhatóan hatással lesz a gyermekekre és serdülőkre. Ezen hatások közé tartozhat az álmoság és a viselkedészavar. Befolyásolhatja továbbá a koncentrációs képességüket és fizikai tevékenységekben való részvételüket is. Amennyiben Ön epilepsziás vagy májproblémái vannak, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert.

Az ebben a gyógyszerben lévő alkoholmennyiség megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha más gyógyszereket is szed.

Ha Ön terhes vagy szoptat, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdí alkalmazni ezt a gyógyszert. Lásd még a fenti, terhesség alatt található információkat.

Ha Ön alkoholfüggő, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdí alkalmazni ezt a gyógyszert.

#### **A PHELINUN propilén-glikolt tartalmaz**

Ez a gyógyszer 24,9 g propilén-glikolt tartalmaz 40 ml oldószerben, ami 0,62 g/ml koncentrációval egyenértékű.

Ha gyermeke 5 évnél fiatalabb, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt beadják neki ezt a gyógyszert, különösen akkor, ha más propilén-glikol vagy alkohol tartalmú gyógyszereket is kap.

Ha Ön terhes vagy szoptat, csak akkor alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt kezelőorvosa javasolta. Lásd még a fenti, terhesség alatt található információkat.

Ha Ön máj- vagy vesebetegségben szenved, csak akkor alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt kezelőorvosa javasolta. Mialatt Önt ezzel a gyógyszerrel kezelik, orvosa több ellenőrző vizsgálatot is végezhet.

Az ebben a gyógyszerben található propilén-glikol ugyanazokat a hatásokat válthatja ki, mint az alkoholfogyasztás, és növelheti a mellékhatások kialakulásának valószínűségét.

Csak kezelőorvosa javaslatára alkalmazza ezt a gyógyszert. Mialatt Önt ezzel a gyógyszerrel kezelik, orvosa több ellenőrző vizsgálatot is végezhet.

#### **A PHELINUN nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 62,52 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 3%-ának felnőtteknél.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a PHELINUN-t?**

A PHELINUN-t minden alkalommal olyan egészségügyi szakember adja be Önnek, aki jártas a daganatellenes gyógyszerek beadásában vagy az vérképző őssejt-transzplantációban.

Kezelőorvosa az Ön testfelülete vagy testtömege, illetve az Ön betegsége és veseműködése alapján számolja ki az Ön PHELINUN adagját.

Ha a PHELINUN-t vérképző őssejt-transzplantáció előtti kezelésként alkalmazzák, akkor mindig más gyógyszerekkel együtt adják.

#### **Alkalmazása felnőtteknél**

Az ajánlott adagolási tartomány 100-200 mg/testfelület m<sup>2</sup>. Az adag egyenlően elosztható 2 vagy 3 egymást követő napra.

#### **Alkalmazása gyermekek és serdülők esetén**

Az adagolási rend a következő: egy adag 100 és 240 mg/testfelület m<sup>2</sup> között. Az adag egyenlően elosztható 2 vagy 3 egymást követő napra.

#### **Alkalmazása csökkent veseműködésű betegeknél**

Az adag általában kisebb, a veseprobléma súlyosságától függően.

#### **Az infúzió beadása**

A PHELINUN-t infúzióban fogják beadni a vénájába.

Ha a PHELINUN infúzió véletlenül a vénán kívülre kerül és a környező szövetekbe jut, vagy a vénából kiszivárog a környező szövetekbe, a PHELINUN alkalmazását azonnal meg kell szakítani, mert súlyos

szövetkárosodást okozhat. A gyógyszer vénán kívülre kerülése általában fájdalmat, például szúrós és égő érzést okoz. Ha a beteg nem tudja jelezni a fájdalmát, akkor az egyéb jelekre, például az injekció beadásának helyén fellépő bőrpírra és duzzanatra kell figyelni.

#### **Ha az előírtnál több PHELINUN-t kapott**

Ha úgy gondolja, hogy több gyógyszert kapott, vagy egy adag kimaradt, azonnal jelezze orvosának vagy ápolójának.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon orvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

#### **Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhetnek)**

- Graft versus host betegség kialakulása vérképző őssejt-transzplantációt követően (potenciálisan életveszélyes állapot, ahol az átültetett sejtek megtámadják a szervezetet).
- A vérben keringő sejtek és vérlemezék mennyiségének csökkenése, ami vérszegénységhez (a vörösvértestek számának csökkenéséhez), rendellenes vérzéshez, bevérzéshez vezethet;
- Hajhullás (alopécia) – nagy dózis alkalmazása esetén.

#### **Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek):**

- Esetenként súlyos és életveszélyes fertőzés.
- Gyomor- bélrendszeri vérzés.
- Hányinger.
- Hányás.
- Hasmenés.
- A szájban vagy a száj környékén előforduló gyulladás (sztomatitisz).
- Két vagy több szervrendszer működési zavara, amely diszkomfortérzést okozhat és életveszélyes is lehet.
- Láz, hidegrázás.
- Menstruáció kimaradása (amenorrea).
- A női nemi szervek működésének rendellenességei, amik elégtelen petefészekműködést és korai menopauzát okozhatnak.
- Férfiaknál: hímivarsejtek (spermiumok) hiánya az ondóban (azoospermia).
- Hajhullás (alopécia) – normál dózis alkalmazása esetén.

#### **Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):**

- Szeptikus sokk.
- Daganatos betegség terjedése, rosszabbodása vagy kiújulása, új daganat megjelenése.
- Leukémia, mielodiszpláziás szindróma (egy adott vérrák típus).
- Légzési rendellenességek: légzési elégtelenség, légszomj (akut respiratorikus distressz szindróma), tüdőgyulladás (pneumonitisz, idiopátiás pneumónia szindróma), a tüdőszövetek megkeményedése (intersticiális tüdőbetegség, tüdőfibrozis), tüdővérzés.
- Vérrögképződés a szervezet kis ereiben, ami károsítja az agyat, a vesét és a szívet.
- Agyvérzés.
- Májbetegségek: toxikus májkárosodás, a májvéna elzáródása.
- Bőrbetegség: a bőr kivörösödése kicsi, egyesülő dudorokkal (makulopapulózus kiütés).
- Vesekárosodás (akut vesekárosodás, nefrózis szindróma), csökkent veseműködés.

### **Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)**

- Súlyos és néha végzetes allergiás reakció; a tünetek közé tartozhat a csalánkiütés, ödéma, bőrképzések, eszméletvesztés, nehézlégzés, alacsony vérnyomás, szívelégtelenség és halál.
- Keringésösszeomlás (szívmegállás miatt).
- Bőrviszketés.
- Májproblémák, amelyeket a vérvizsgálat kimutathat, vagy amelyek sárgaságot okozhatnak (sárga elszíneződés a bőrben és a szem ínhártyájában).
- A vörösvértestek korai lebomlásával járó betegség, amelynek tünetei a fáradtság, légszomj, szédülés, és fejfájás, illetve a bőr vagy a szem sárga elszíneződése.

### **Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):**

- Szív- érrendszeri rendellenességek: a szív pumpálási képességében bekövetkező változások és rendellenességek, amelyek folyadékviszataratást, légszomjat, fáradtságérzetet (szívelégtelenség – kardiomiopátia) és a szívburok gyulladását okozzák (perikardiális effúzió).
- Megnövekedett vérnyomás a tüdő artériáiban.
- Véres vizelettel kísért húgyhólyag-gyulladás.
- Súlyos gyulladásos és immunológiai szövődmények (hemofagocitózis limfocitózis).
- Súlyos bőrkárosodás (pl. elváltozások, bulla, hámlás súlyosabb esetben bőrleválás), amely potenciálisan a teljes testfelületet érintheti és életveszélyes lehet (Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis).
- Emelkedett vérkreatininszint.
- Vérzés.
- A mélyvénákban, különösen a lábakban, kialakuló vérrögök (mélyvénás trombózis) és a tüdőartéria elzáródása (tüdőembólia).

A vért érintő súlyos megbetegedésben szenvedők forróságot, vagy bizsergő érzést tapasztalhatnak.

Gyermekeknél és serdülőknél nagyobb valószínűséggel alakulnak ki súlyos légzési és gyomor-bélrendszeri szövődmények.

Ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, vagy ha bármely mellékhatás súlyossá válik, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a PHELINUN-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (,

Felhasználható: :”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőben nem tárolható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne öntsön a lefolyóba vagy dobjon háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a PHELINUN?

- A gyógyszer hatóanyaga a melfalán. Egy injekciós üvegnyi por 20 mg melfalánt tartalmaz (melfalán-hidroklorid formájában). 40 ml oldószerrel való feloldás után az oldat végső koncentrációja 5 mg/ml melfalán.
- Egyéb összetevők:  
Por: sósav és povidon  
Oldószer: injekcióhoz való víz, propilén-glikol, etanol és nátrium-citrát (lásd a betegtájékoztató 2. pontját)

### Milyen a PHELINUN külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A PHELINUN egy porból és oldószerből álló készítmény, melyből oldatos infúzióhoz való koncentrátum készíthető.

Az átlátszó injekciós üvegbe töltött por fehér vagy halványsárga színű, por vagy porpogácsa állagú. Oldószer: átlátszó, színtelen folyadék átlátszó injekciós üvegben.

Minden csomag PHELINUN tartalmaz egy injekciós üveget 200 mg porral (melfalán) és egy injekciós üveget 40 ml oldószerrel.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

ADIENNE S.r.l. S.U.  
Via Galileo Galilei, 19  
20867 Caponago (MB)  
Olaszország  
Telefon: +39 0240700445  
e-mail-címe: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

### Gyártó

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

### Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található:

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

---

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

### **PHELINUN 200 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz**

Mint minden nagy dóziszú kemoterápia esetében, ennek a gyógyszernek az elkészítése és kezelése is számos óvintézkedést igényel mind az egészségügyi szakemberek, mind környezetük védelme érdekében, figyelembe véve a beteg számára előírt biztonsági feltételeket.



A parenterális készítmények sterilitásának megőrzéséhez szükséges szokásos óvintézkedések mellett a következők szükségesek:

- Viseljen hosszú ujjú és szoros mandzsettájú köpenyt, amely megakadályozza az oldat véletlen bőrre jutását.
- Viseljen eldobható sebészeti maszkot és védőszemüveget.
- Az aseptikus eljárásnak megfelelő kézmosás után vegyen fel eldobható kesztyűt.
- Az oldatot egy erre kijelölt helyiségben készítse elő.
- Extravatio esetén állítsa le az infúziót.
- Az oldat elkészítéséhez használt eszközöket (fecskendőket, kötszereket, munkafelületvédő lemezt, injekciós üveget) az e célra fenntartott hulladéktárolóba dobja el.
- A szennyezett hulladékot semmisítése meg.
- Az exkrétumot és a hányadékot óvatosan kezelje.

Ha a PHELINUN véletlenül bőrfelülettel érintkezik, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel.

Véletlen szembe vagy nyálkahártyára kerülés esetén bő vízzel öblítse le.

A készítmény belégzése kerülendő.

A terhes nőknek kerülniük kell a citotoxikus gyógyszerekkel való érintkezést.

### Thromboemboliás szövődmények

Legalább a kezelés első 5 hónapjában thrombosis prophylaxist kell alkalmazni, különösen azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a thrombosis kockázata. Az antithromboticus prophylacticus intézkedések megtételére vonatkozó döntést az adott beteg kockázati tényezőinek alapos értékelését követően kell meghozni (lásd a Phelinun alkalmazási előírásának 4.4 és 4.8 pontját).

Amennyiben a betegnél thromboemboliás szövődmény alakul ki, a kezelést le kell állítani, és standard antikoaguláns terápiát kell elkezdni. Amint a beteget sikerült az antikoaguláns kezeléssel stabilizálni, és a thromboemboliás szövődményének ellátása megtörtént, az előny/kockázat mérlegelését követően a melfalán-kezelés lenalidomiddal és prednizzonnal, vagy talidomiddal és prednizzonnal, vagy dexametazonnal kombinációban újrakezeshető az eredeti adaggal. A betegnek a melfalán-kezelés alatt folytatnia kell az antikoaguláns terápiát.

### Adagolás

#### Felnőttek

*Myeloma multiplex, malignus lymphoma (Hodgkin, non-Hodgkin lymphoma), akut lymphoblastos és myeloblastos leukaemia (ALL és AML), ovarium carcinoma és emlő adenocarcinoma kezelése nagy dózissal*

Az adagolási rend a következő: egy adag 100-200 mg/testfelület  $m^2$  (kb. 2,5-5,0 mg/ttkg). Az adag egyenlően elosztható 2 vagy 3 egymást követő napra. A 140 mg/testfelület  $m^2$ -t meghaladó dózisok alkalmazását követően autológ haematopoieticus őssejt-transzplantációra van szükség.

*Malignus haematologiai betegségek kezelése allogén haematopoieticus őssejt-transzplantáció előtt*

Az ajánlott adag 140 mg/ $m^2$  napi egyszeri infúzióként beadva vagy 70 mg/ $m^2$  naponta egyszer két egymást követő napon.

#### Gyermekek és serdülők

*Akut lymphoblastos és myeloblastos leukaemia kezelése nagy dózissal*

Az adagolási rend a következő: egy adag 100-200 mg/testfelület  $m^2$  (kb. 2,5-5,0 mg/ttkg). Az adag egyenlően elosztható 2 vagy 3 egymást követő napra. A 140 mg/testfelület  $m^2$ -t meghaladó dózisok alkalmazását követően autológ haematopoieticus őssejt-transzplantációra van szükség.

*Gyermekkori neuroblastoma kezelése*

A hagyományos kezeléssel kapott válasz megerősítéséhez az ajánlott adag egy egyszeri dózis 100 mg/ $m^2$  és 240 mg/testfelület  $m^2$  között (esetenként 3 egymást követő napra egyenlően elosztva),

autológ haematopoieticus őssejt-transzplantációval együtt. Az infúziót önmagában vagy sugárterápiával és/vagy más citotoxikus gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni.

#### *Haematologiai betegségek kezelése allogén haematopoieticus őssejt-transzplantáció előtt*

Az ajánlott adag a következő:

- malignus hematológiai betegségek: 140 mg/m<sup>2</sup> napi egyszeri infúzióként;
- nem malignus haematologiai betegségek: 140 mg/m<sup>2</sup> napi egyszeri infúzióként vagy 70 mg/m<sup>2</sup> napi egyszer, két egymást követő napon.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

A PHELINUN időseknél történő alkalmazása vonatkozásában nem áll rendelkezésre dózisajánlás.

Időseknél azonban gyakran alkalmaznak szokásos melfalán adagokat.

A nagy dózisu melfalán időseknél történő alkalmazásával kapcsolatos tapasztalat korlátozott. Ezért nagy dózisu melfalán időseknél történő alkalmazása előtt mérlegelni kell, hogy biztosított-e a megfelelő teljesítményszint és szervfunkció.

##### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél módosítani kell a dózist (lásd a Phelinun alkalmazási előírásának 4.4 pontját).

Bár a melfalánnak változó a clearance-e, ez a vesefunkció károsodása esetén csökkenhet.

Nagy dózisu melfalánt haematopoieticus őssejt-transzplantációval együtt még dialízisfüggő, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél is sikeresen alkalmaztak.

Nagy dózisu intravénás melfalán (100-240 mg/testfelület m<sup>2</sup>) alkalmazása esetén a dóziscsökkentés szükségessége a vesekárosodás mértékétől, a terápiás igénytől, valamint attól is függ, hogy ismételt sor kerül-e a haematopoieticus őssejtek beadására. 140 mg/m<sup>2</sup>-t meghaladó dózisban a melfalánt haematopoieticus őssejt-transzplantáció nélkül nem szabad beadni.

#### A PHELINUN oldat elkészítése

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azon a bomlás látható jeleit észleli.

A PHELINUN-t 25 °C alatti hőmérsékleten kell elkészíteni úgy, hogy a liofilizált port 40 ml oldószerben feloldjuk, és azonnal erőteljesen összerázzuk, amíg tiszta, látható részecskéktől mentes oldatot nem kapunk. Kizárólag tiszta, látható részecskéktől mentes oldatot lehet felhasználni.

Hacsak a koncentrátumot nem gyors infúzióba adjuk injekciós porton keresztül, az elkészített oldatot beadás előtt megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal tovább kell hígítani, amíg egy 0,45-4,0 mg/ml közötti végkoncentrációjú oldatot kapunk.

A PHELINUN koncentrátum és oldat stabilitása korlátozott, ezért közvetlenül a beadás előtt kell elkészíteni. A feloldás, valamint az oldat 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal való hígítása és az infúzió beadásának vége között eltelt idő maximálisan 1 óra 30 perc lehet.

A PHELINUN nem kompatibilis glükózt tartalmazó infúziós oldatokkal.

Kizárólag 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldat használata ajánlott.

Ha a feloldott vagy hígított oldatban zavarosodás vagy kristályosodás látható, a készítményt meg kell semmisíteni.

#### Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

A PHELINUN intravénásan alkalmazandó.

A PHELINUN perifériás vénás úton történő beadása esetén extravasatio kockázata volt megfigyelhető. Extravasatio esetén a gyógyszer beadását azonnal meg kell szakítani, és a beadáshoz centrális vénás katétert kell használni.

A PHELINUN-t, koncentrátum (5 mg/ml) formájában, egy gyorsan folyó infúziós oldat portjába javasolt lassan beinjektálni.

A transzplantációval vagy anélkül alkalmazott nagy dózisú PHELINUN-t az extravasatio elkerülése érdekében centrális vénás katéteren keresztül, hígított formában javasolt beadni. Ha a koncentrátum (5 mg/ml) gyorsan folyó infúziós oldatba történő lassú injektálása nem megoldható, a PHELINUN, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal tovább hígítva, egy infúziós zsákban, lassan folyó infúziós oldatként beadható.

Az infúziós oldatban tovább hígított PHELINUN csökkent stabilitással rendelkezik, és a lebomlás sebessége a hőmérséklet emelkedésével gyorsan növekszik.

Az infúziót javasolt 25 °C alatti hőmérsékleten beadni.

#### Megsemmisítés

A 1,5 órán belül fel nem használt oldatot a citotoxikus gyógyszerek kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó általános irányelvek szerint kell megsemmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.