

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PHELINUN 50 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui  
PHELINUN 200 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### PHELINUN 50 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 50 mg melfalano (melfalano hidrochlorido pavidalu).

Miltelius ištirpinus 10 ml tirpiklio, galutinė tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

### Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Ištirpinus miltelius, kiekviename flakone yra 0,68 mmol (15,63 mg) natrio, 400 mg etanolio ir 6,2 g propilenglikolio.

### PHELINUN 200 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 200 mg melfalano (melfalano hidrochlorido pavidalu).

Miltelius ištirpinus 40 ml tirpiklio, galutinė tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

### Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Ištirpinus miltelius, kiekviename flakone yra 2,72 mmol (62,52 mg) natrio, 1,6 g etanolio ir 24,9 g propilenglikolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui.

Milteliai: balti arba gelsvi liofilizuoti milteliai arba miltelių gumulėlis (*angl.* cake)

Tirpiklis: skaidrus, bespalvis tirpalas.

Ištirpinus miltelius paruošto tirpalo pH yra tarp 6,0 ir 7,0. Tirpalo osmolališkumas – 75 mOsmol/kg.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Vienas (monoterapija) arba derinyje su kitais citotoksinais vaistinais preparatais ir (arba) viso kūno spinduline terapija, didelėmis dozėmis vartojamas PHELINUN skirtas gydyti šias ligas:

- dauginę mielomą,
- piktybinę limfomą (Hodžkino, ne Hodžkino limfomą),
- ūminę limfoblastinę ir mieloblastinę leukemiją,
- vaikų neuroblastomą,
- kiaušidžių vėžį,
- pieno liaukų adenokarcinomą.

Derinyje su kitais citotoksinais vaistinais preparatais PHELINUN skiriamas atliekant sumažinto intensyvumo kondicionavimą (SIK) prieš alogeninę hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantaciją (AHKLT) piktybinėmis kraujo ligomis sergantiems suaugusiesiems.

Derinyje su kitais citotoksinais vaistinais preparatais PHELINUN skiriamas taikant kondicionavimo režimą prieš alogeninę hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantaciją kraujo ligomis sergančių vaikų populiacijoje:

- kaip mieloabliacinis kondicionavimas gydant piktybines kraujo ligas;
- kaip SIK sergant nepiktybinėmis kraujo ligomis.

#### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

PHELINUN turi būti lašinamas į veną prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo chemoterapiniais vaistinais preparatais ir kondicionavimo taikymo prieš hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimą, patirties.

##### Tromboembolinės komplikacijos

Trombozės profilaktiką reikia taikyti ne mažiau kaip 5 pirmus gydymo mėnesius, ypač pacientams, kuriems kyla didesnė trombozės rizika. Sprendimas dėl trombozės profilaktikos priemonių taikymo priimamas išsamiai įvertinus pagrindinius kiekvienam pacientui kylančius pavojus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Pasireiškus tromboembolinėms komplikacijoms, reikia nutraukti gydymą ir pradėti standartinę antikoagulantų terapiją. Antikoagulantų terapija stabilizavus paciento būklę ir suvaldžius tromboembolinio incidento komplikacijas, melfalaną galima naudoti deriniu su lenalidomidu ir prednizonu arba talidomidu ir prednizonu arba galima atnaujinti gydymą deksametazonu, naudojant pirminę dozę, prieš tai įvertinus jo riziką ir naudą. Gydymo melfalanu laikotarpiu pacientas turi tęsti antikoagulantų terapiją.

##### Dozavimas

###### Suaugusieji

*Dauginė mieloma, piktybinė limfoma (Hodžkino, ne Hodžkino limfoma), ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) ir ūminė mieloblastinė leukemija (ŪML), kiaušidžių vėžys ir pieno liaukų adenokarcinoma – gydant didelėmis dozėmis*

Dozavimo režimas: viena 100–200 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (maždaug 2,5–5,0 mg/kg kūno svorio) dozė. Dozę galima padalyti į lygias dalis ir sulašinti per 2 ar 3 dienas iš eilės. Po gydymo didesnėmis nei 140 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozėmis, būtina persodinti autologines hemopoezines kamienines ląsteles.

*Piktybinės kraujo ligos prieš alogeninę hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantaciją*

Rekomenduojama dozė yra 140 mg/m<sup>2</sup>, per parą atliekant vieną infuziją, arba 70 mg/m<sup>2</sup> kartą per parą dvi dienas iš eilės.

###### Vaikų populiacija

*Ūminė limfoblastinė ir mieloblastinė leukemija – gydant didelėmis dozėmis*

Dozavimo režimas: viena 100–200 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (maždaug 2,5–5,0 mg/kg kūno svorio) dozė. Dozę galima padalyti į lygias dalis ir sulašinti per 2 ar 3 dienas iš eilės. Po gydymo didesnėmis nei 140 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozėmis, būtina persodinti autologines hemopoezines kamienines ląsteles.

###### *Vaikų neuroblastoma*

Rekomenduojama dozė, siekiant sustiprinti organizmo atsaką, pasiekiamą taikant įprastinį gydymą, yra viena vienkartinė dozė nuo 100 iki 240 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (kartais lygiomis dalimis išdalijama per 3 dienas iš eilės) kartu su autologinių hemopoezinių kamieninių ląstelių persodiniu. Atliekama tik infuzija arba kartu taikoma spindulinė terapija ir (arba) skiriami kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai.

*Kraujo ligos prieš alogeninę hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantaciją*

Rekomenduojama dozė:

- piktybinės kraujo ligos – 140 mg/m<sup>2</sup>, per parą atliekant vieną infuziją;
- nepiktybinės kraujo ligos: 140 mg/m<sup>2</sup>, per parą atliekant vieną infuziją, arba 70 mg/m<sup>2</sup> kartą per parą dvi dienas iš eilės.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Rekomendacijų dėl PHELINUN dozės, kurią reikia skirti senyviems pacientams, nėra.

Tačiau senyviems pacientams dažnai taikomas gydymas įprastinėmis melfalano dozėmis.

Sukaupta nepakankamai patirties, susijusios su senyvų pacientų gydymu didelėmis melfalano dozėmis. Todėl prieš skiriant dideles melfalano dozes senyviems pacientams, reikia įsitikinti, kad paciento fizinė būklė ir organų funkcija tinkamos.

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia pakoreguoti vaistinio preparato dozavimą (žr. 4.4 skyrių).

Esant sutrikusiai inkstų funkcijai, melfalano klirensas, nors jis kintamas, gali sumažėti.

Gydymas didelėmis melfalano dozėmis kartu su skubia pagalbine hemopoezinių kamieninių ląstelių terapija buvo sėkmingai taikomas net nuo dializės priklausomiems pacientams, kuriems buvo diagnozuotas galutinės stadijos inkstų nepakankamumas.

Į veną lašinant dideles melfalano dozes (100–240 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto), poreikis sumažinti vaistinio preparato dozę priklauso nuo inkstų funkcijos sutrikimo lygio, taip pat nuo to, ar atliekama hemopoezinių kamieninių ląstelių reinfuzija, ir nuo terapinio poreikio. Didesnių nei 140 mg/m<sup>2</sup> melfalano dozių negalima leisti, jeigu netaikoma skubi pagalbinė hemopoezinių kamieninių ląstelių terapija.

### Vartojimo metodas

PHELINUM skirtas leisti tik į veną.

PHELINUN lašinant į periferinę veną, gali kilti ekstravazacijos pavojus. Įvykus ekstravazacijai, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir lašinti vaistinį preparatą per centrinės venos infuzinę sistemą.

Jeigu lašinamos didelės PHELINUN dozės ir kartu atliekama arba neatliekama transplantacija, siekiant išvengti ekstravazacijos, rekomenduojama praskiestą vaistinį preparatą lašinti per centrinės venos infuzinę sistemą.

Rekomenduojama koncentrato (5 mg/ml) pavidalu PHELINUN iš lėto per jungtį suleisti į greitai tekantį infuzinį tirpalą.

Jeigu lėtas koncentrato (5 mg/ml) suleidimas į greitai tekantį infuzinį tirpalą netinka, PHELINUN galima lašinti į veną, jį dar labiau praskiedus su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekciniu tirpalu, kaip lėtai tekantį tirpalą infuziniame maišelyje. Nuo tirpalo paruošimo iki infuzijos pabaigos turi praeiti ne daugiau kaip 1 val. ir 30 min. Infuziniame tirpale dar labiau praskiesto PHELINUN stabilumas yra mažesnis ir, temperatūrai kylant, skilimo greitis sparčiai didėja.

Infuziją rekomenduojama atlikti esant žemesnei nei 25 °C temperatūrai.

*Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš tvarkant šį vaistinį preparatą arba atliekant jo infuziją*  
Švirkščiami citotoksiški tirpalai turi būti ruošiami kvalifikuotų sveikatos priežiūros specialistų, išmanančių, kaip tvarkyti alkilinančias medžiagas, ir tokiomis sąlygomis, kad būtų užtikrinta aplinkos apsauga ir sveikatos priežiūros specialistų saugumas.

PHELINUN turi būti ruošiamas naudoti specialioje vaistinių preparatų ruošimui skirtoje zonoje. Sveikatos priežiūros specialistai turi turėti tinkamą įrangą, įskaitant drabužius ilgomis rankovėmis, veido apsaugą, apsaugines kepures, apsauginius akinius, sterilias vienkartinės pirštines, darbinio paviršiaus apsaugas, talpykles ir maišus atliekoms surinkti. Sutrukusias talpykles reikia tvarkyti laikantis tų pačių atsargumo priemonių ir jas reikia laikyti užterštomis atliekomis. Išskyros ir vėmalai turi būti tvarkomi atsargiai. Nėščios darbuotojos turi būti įspėtos ir turi stengtis neliesi PHELINUN.

PHELINUN atsitiktinai patekus ant odos, tą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu.

Vaistinio preparato atsitiktinai patekus ant akių arba gleivinių, gausiai plaukite jas vandeniu.

Reikia stengtis neįkvėpti vaistinio preparato.

Vaistinio preparato likučiai ir visos medžiagos, kurios buvo naudojamos ruošiant vaistinį preparatą ir atliekant jo infuziją, turi būti pašalintos laikantis citotoksiniams preparatams taikytinų standartinių procedūrų, deramai atsižvelgiant į vietinius reikalavimus, susijusius su pavojingų atliekų šalinimu.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikta 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas (taikoma tik gydymui prieš hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimą) ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Melfalanas gali sukelti vietinius audinių pažeidimus. Įvykus ekstravazacijai, vaistinio preparato negalima leisti teisiai į periferinę veną (žr. 4.2 skyrių).

PHELINUN reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems neseniai taikyta spindulinė terapija arba chemoterapija, atsižvelgiant padidėjusį toksinį poveikį kaulų čiulpams.

Kepenų venų okliuzinė liga yra pagrindinė komplikacija, kuri gali išsivystyti taikant gydymą melfalanu.

Pacientams, kuriems prieš tai taikyta spindulinė terapija, sudaryta iš trijų arba daugiau chemoterapijos ciklų, arba prieš tai persodintos kamieninės ląstelės, gali kilti didesnė rizika (žr. 4.8 skyrių).

#### Stebėseną

Kadangi melfalanas yra stiprus mielosupresantas, itin svarbu atidžiai stebėti paciento kraujo rodiklius, kad būtų išvengta galimos pernelyg stiprios mielosupresijos ir negrįžtamos kaulų čiulpų aplazijos arba negrįžtamo kaulų čiulpų nepakankamumo rizikos.

Nutraukus gydymą, sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius gali toliau mažėti. Todėl pasireiškus pirmiems pernelyg didelio leukocitų kiekio sumažėjimo arba sunkios trombocitopenijos požymiams, gydymą reikia laikinai nutraukti.

Reikia užtikrinti, kad pacientai gautų pakankamai skysčių ir jiems būtų taikoma forsuota diurezė, taip pat rekomenduojama jiems profilaktiškai paskirti antiinfekcinių vaistinių preparatų (nuo bakterinių, grybelinių ir virusinių infekcijų). Prireikus reikia įvertinti, ar pacientams nereikėtų suleisti kraujo preparatų.

Rekomenduojama stebėti bendrą pacientų, kurioms leidžiamos didelės PHELINUN dozės, būklę ir inkstų funkciją.

Viduriavimas, vėmimas ir stomatitas, pasireiškiantys pacientams, kuriems dėl autologinių kaulų čiulpų persodinimo į veną lašinamos didelės PHELINUN dozės, yra dozę ribojantys toksinio poveikio reiškiniai. Atrodo, kad premedikacija ciklofosfamidu mažina didelių PHELINUN dozių sukeltamų virškinimo trakto pažeidimų sunkumą; išsamios informacijos reikia ieškoti literatūroje.

#### Mutageniškumas

Melfalanas yra mutageniškas gyvūnams, o šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams nustatyta chromosomų aberacijų.

#### Kancerogeniškumas

### *Ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) ir mielodisplaziniai sindromai.*

Remiantis gautais pranešimais, melfalanas gali sukelti leukemiją (ūminę leukemiją ir mielodisplazinių sindromų). Gaunama pranešimų apie ūminės leukemijos, išsivysčiusios po tokių ligų, kaip amiloidinė piktybinė melanoma, dauginė mieloma, makroglobulinemija, šalčio agliutininų liga ir kiaušidžių vėžys, gydymo melfalanu, atvejus.

Vertinant galimybę taikyti gydymą melfalanu, leukemijos rizika turi būti mažesnė už galimą terapinę naudą, ypač jei šis vaistinis preparatas bus vartojamas derinyje su talidomidu arba lenalidomidu ir prednizonu, nes nustatyta, kad vartojant šiuos vaistinių preparatų derinius, leukemijos rizika didėja. Prieš pradėdant gydymą, gydymo laikotarpiu ir užbaigus gydymą, gydytojas turi ištirti pacientą, atlikdamas įprastus sveikatos patikrinimus, kad kuo anksčiau nustatytų vėžį ir, esant būtinybei, pradėtų gydymą.

### *Solidiniai navikai*

Alkilinančių medžiagų vartojimas siejamas su antrinių navikų vystymusi. Ypač kai melfalanas vartojamas derinyje su lenalidomidu ir prednizonu ir šiek tiek rečiau – kai jis vartojamas derinyje su talidomidu ir prednizonu, šis vaistinis preparatas siejamas su didesne solidinių antrinių navikų rizika senyviems pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota dauginė mieloma.

### Tromboembolinės komplikacijos

Melfalano vartojimas kartu su lenalidomidu ir prednizonu ar talidomidu arba deksametazonu siejamas didesne tromboembolinių komplikacijų rizika.

Ypač kai gydymas taikomas pacientams, kuriems nustatyta didesnės trombozės rizikos veiksnių, reikia apsvarstyti galimybę taikyti trombozės profilaktikos priemones (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, gali pasireikšti stiprus kaulų čiulpų slopinimas, šie pacientai turi būti atidžiai stebimi.

Melfalano klirensas iš pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir kuriems taip pat gali būti išsivysčiusi ureminė kaulų čiulpų supresija, gali būti sumažėjęs. Todėl šiems pacientams gali reikėti sumažinti vaistinio preparato dozę ir atidžiai stebėti jų būklę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

### Vaikų populiacija

Gydymo melfalanu, po kurio atliekama alogeninė hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija, saugumas ir veiksmingumas ŪML sergantiems jaunesniems nei 2 metų vaikams neištirti, nes šios amžiaus grupės saugumo ir bendro išgyvenamumo (BI) duomenys nepateikiami atskirai (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Melfalano, kuris vartojamas taikant kondicionavimo režimą prieš atliekant alogeninę hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantaciją, saugumas ir veiksmingumas ŪLL sergantiems jaunesniems nei 2 metų vaikams, neištirti.

Dėl padidėjusio su transplantatu susijusio mirtingumo melfalano negalima vartoti ŪML sergantiems vyresniems nei 12 metų paaugliams, taikant kondicionavimo režimą prieš alogeninę hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantaciją (žr. 5.2 skyrių).

### Etanolis

#### PHELINUN 50 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename šio vaistinio preparato tirpiklio flakone yra 0,4 g alkoholio (etanolio), o tai atitinka 42 mg/ml (0,42 % masės pagal tūrį) koncentraciją. 10 ml šio vaistinio preparato esantis alkoholio kiekis atitinka 10 ml alaus arba 4 ml vyno.

#### PHELINUN 200 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename šio vaistinio preparato tirpiklio flakone yra 1,6 g alkoholio (etanolio), o tai atitinka 42 mg/ml (0,42 % masės pagal tūrį) koncentraciją. 40 ml šio vaistinio preparato esantis alkoholio kiekis atitinka 40 ml alaus arba 17 ml vyno.

Palyginimui, alkoholio koncentracija taurę vyno arba 500 ml alaus išgėrusio suaugusiojo kraujyje gali būti maždaug 50 mg/100 ml.

Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra propilenglikolio arba etanolio, paciento organizme gali susikaupti etanolio, o tai gali paskatinti nepageidaujamus reiškinius, ypač mažiems vaikams, kurių metabolizmas lėtas arba dar nebrandi metabolizmo sistema.

#### *Suaugusieji*

70 kg sveriančiam suaugusiajam sulašinus šio vaistinio preparato 200 mg/m<sup>2</sup> dozę, į jo organizmą patektų 40 mg/kg etanolio, dėl to alkoholio koncentracija jo kraujyje gali padidėti maždaug 6,67 mg/100 ml.

Šiame vaistiniame preparate esantis alkoholio kiekis veikiausiai neturės jokio poveikio suaugusiesiems.

#### *Vaikai ir paaugliai*

30 kg sveriančiam 8 metų vaikui sulašinus šio vaistinio preparato 240 mg/m<sup>2</sup> dozę, į jo organizmą patektų 76,80 mg/g etanolio, dėl to alkoholio koncentracija jo kraujyje gali padidėti maždaug 12,8 mg/100 ml.

40 kg sveriančiam 12 metų paaugliui sulašinus šio vaistinio preparato 240 mg/m<sup>2</sup> dozę, į jo organizmą patektų 110 mg/kg etanolio, dėl to alkoholio koncentracija jo kraujyje gali padidėti maždaug 18,3 mg/100 ml.

Tikėtina, kad šio vaistinio preparato sudėtyje esantis alkoholis turės poveikį vaikams ir paaugliams. Tai gali sukelti mieguistumą ir elgesio pokyčius. Taip pat tai gali pakenkti gebėjimui sutelkti dėmesį ir užsiimti fizine veikla.

Į tai reikia atsižvelgti gydant vaikus ir paauglius ir prie didelės rizikos grupių priskiriamus pacientus, pvz., kepenų liga arba epilepsija sergančius pacientus.

#### Propilenglikolis

##### PHELINUN 50 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

Dešimtyje šio vaistinio preparato tirpiklio mililitrų yra 6,2 g propilenglikolio, o tai atitinka 0,62 g/ml koncentraciją.

##### PHELINUN 200 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

Keturiasdešimtyje šio vaistinio preparato tirpiklio mililitrų yra 24,9 g propilenglikolio, o tai atitinka 0,62 g/ml koncentraciją.

Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su bet koku alkoholdehidrogenazės substratu, pavyzdžiui, etanoliumi, jaunesniems nei 5 metų vaikams gali pasireikšti sunkus nepageidaujamas poveikis.

Nors nenustatyta, kad propilenglikolis gali turėti toksinį poveikį gyvūnų ar žmonių reprodukinei sistemai arba vystymuisi, ši medžiaga gali patekti į vaisių ir jos buvo rasta motinos (patelės) piene. Todėl galimybę vartoti propilenglikolį nėščioms arba žindančioms pacientėms reikia vertinti kiekvienu atveju atskirai.

Pacientus, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, turi stebėti gydytojas, nes gaunama pranešimų apie įvairius su propilenglikoliu siejamus nepageidaujamus reiškinius, pavyzdžiui, inkstų disfunkciją (ūminę kanalėlių nekrozę), ūminį inkstų nepakankamumą ir kepenų disfunkciją.

Gaunama pranešimų apie įvairius nepageidaujamus reiškinius, nustatytus vartojant dideles propilenglikolio dozes arba vartojant jį ilgą laiką, pvz., hiperosmoliariškumą, pieno rūgšties acidozę; inkstų disfunkciją (ūminę kanalėlių nekrozę), ūminį inkstų nepakankamumą; kardiotoksiškumą (aritmiją, hipotenziją); centrinės nervų sistemos sutrikimus (depresiją, komą, traukulius); kvėpavimo

slopinimą, dispnėją; kepenų disfunkciją; hemolizinę reakciją (intravaskulinę hemolizę) ir hemoglobinuriją; arba daugiasistemę organų disfunkciją.  
Nepageidaujami reiškiniai paprastai išnyksta nutraukus propilenglikolio vartojimą, o sunkesniais atvejais – po hemodializės.

Pacientus turi stebėti gydytojas.

#### Natris

##### PHELINUN 50 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg), natrio t. y. jis beveik neturi reikšmės.

##### PHELINUN 200 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 62,52 mg natrio – tai atitinka 3 % PSO suaugusiesiems rekomenduojamos didžiausios 2 g natrio paros normos.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Nalidikso rūgštis

Didelė PHELINUN dozė, lašinama vaikui į veną kartu su nalidikso rūgštimi, sukėlė hemoraginį enterokolitą su mirtina baigtimi.

#### Busulfanas

Remiantis gautais pranešimais, taikant gydymo busulfanu ir melfalanu režimą vaikų populiacijoje, praėjus mažiau nei 24 valandoms nuo paskutinės busulfano dozės išgėrimo suleistas melfalanas gali paskatinti toksinio poveikio atsiradimą.

#### Ciklosporinas

Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems buvo persodinti kaulų čiulpai, o prieš tai buvo taikytas kondicionavimas didelėmis intraveninio melfalano dozėmis ir, siekiant išvengti transplantato prieš šeimininką ligos, buvo suleista ciklosporino, sutriko inkstų funkcija.

#### Susilpnintos gyvosios vakcinos

Melfalaną vartojantiems pacientams yra pavojus užsikrėsti plačiai paplitusiomis ligomis, nuo kurios jie gali mirti. Ši rizika didesnė pacientams, kurių imuninė sistema jau yra susilpnėjusi dėl pagrindinės ligos. Jeigu tokia vakcina yra, reikia skiepytis inaktyvinta (poliomielito) vakcina.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys ir vyrų bei moterų kontracepcija

Kaip ir vartojant visus kitus citotoksinius vaistus, melfalanu gydomi pacientai ir pacientės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą iki 6 mėnesių po gydymo nutraukimo.

#### Nėštumas

Duomenų apie melfalano vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar tai kelia pavojų žmonėms, bet dėl melfalano mutageninių savybių ir jo struktūrinio panašumo į žinomus teratogeniškus junginius, gali būti, kad melfalanas gali sukelti gydomų pacienčių vaisiaus formavimosi ydų.

Esant galimybei, nėštumo metu, ypač pirmą nėštumo trimestrą, reikia vengti vartoti melfalaną kaip vaistinį preparatą nuo vėžio. Kiekvienu atveju reikia įvertinti gydymo naudą atsižvelgiant į galimą pavojų vaisiui.

Nėščiosioms negalima persodinti hemopoezinių kamieninių ląstelių. Todėl melfalano negalima vartoti nėštumo metu, esant šiai indikacijai (žr. 4.3 skyrių).

#### Žindymas



Nežinoma, ar melfalano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Dėl melfalano mutageninių savybių jo negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

#### Vaisingumas

Melfalanas slopina moterų kiaušidžių funkciją prieš menopauzę ir daugeliui pacienčių tai sukelia amenorėją.

Atliekant tyrimus su gyvūnais, surinkta įrodymų, kad melfalanas gali pakenkti spermatogenezei (žr. 5.3 skyrių). Todėl gali būti, kad melfalanas gali sukelti laikiną arba permanentinį vyrų nevaisingumą. Prieš gydymą rekomenduojama užšaldyti spermos ateičiai.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Melfalanas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Gali būti, kad kai kurios melfalano sukeltos nepageidaujamos reakcijos, pvz., pykinimas ir vėmimas, pakenks šiam gebėjimui. Šios vaistinio preparato sudėtyje taip pat yra alkoholio, kuris veikiausiai turės poveikį vaikams ir paaugliams (žr. 4.4 skyrių).

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešama, buvo toksinis poveikis kraujodaros organams ir virškinimo traktui, taip pat imuninės sistemos sutrikimai, kurie vertinami kaip tikėtinos mielosupresijos pasekmės. Infekcijos, ūminė ir lėtinė transplantato prieš šeimininką liga buvo nurodytos kaip pagrindinės mirtingumo ir sergamumo priežastys gydant pacientus, kuriems atliekama alogeninė hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija. Taip pat dažnai buvo pranešama apie kaulų čiulpų nepakankamumo, stomatito, gleivinės uždegimo, virškinimo trakto hemoragijos, viduriavimo, pykinimo, vėmimo, amenorėjos, kiaušidžių sutrikimų ir ankstyvos menopauzės atvejus.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą nustatytos peržiūrėjus informaciją apie kitus vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra melfalano, taip pat peržiūrėjus publikuotus mokslinius straipsnius ir Europos duomenų bazės „EudraVigilance“ duomenis, susijusius su melfalano vartojimu, gydymą vaistinių preparatų deriniais taikant pacientams, kuriems atliekama alogeninė hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija. Išskyrus Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę, kurie nustatyti tik vienam pacientui, toliau pateikiamoje lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo nustatytos bent dviem pacientams.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

<b>MedDRA organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujamos reakcijos į vaistą</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Dažnas	Infekcija
	Nedažnas	Sepsinis šokas
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	Nedažnas	Antriniai navikai, antrinė ūminė mieloidinė leukemija ir mielodisplazinis sindromas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Labai dažnas	Mielosupresija, dėl kurios gali išsivystyti neutropenija, trombocitopenija ir anemija

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos į vaistą
	Nedažnas	Trombozinė mikroangiopatija
	Retas	Hemolizinė anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Ūminė transplantato prieš šeimininką liga, lėtinė transplantato prieš šeimininką liga
	Retas	Padidėjęs jautrumas (urtikarija, edema, odos išbėrimas ir anafilaksinis šokas)
	Dažnis nežinomas	Hemofagocitinė limfohistiocitozė
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažnas	Intrakranijinė hemoragija
Širdies sutrikimai	Retas	Širdies sustojimas
	Dažnis nežinomas	Širdies nepakankamumas, kardiomiopatija, perikardo efuzija
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnis nežinomas	Hemoragija, giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažnas	Intersticinė plaučių liga, plaučių fibrozė, idiopatinis pneumonijos sindromas, plaučių hemoragija, kvėpavimo nepakankamumas, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (angl. <i>Acute respiratory distress syndrome</i> ), pneumonitas
	Dažnis nežinomas	Plaučių hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, stomatitas, virškinimo trakto hemoragija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Hepatotoksiškumas, kepenų venų okliuzinė liga
	Retas	Kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos, gelta
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Alopecija po didelės dozės
	Dažnas	Alopecija po įprastos dozės
	Nedažnas	Makulopapulinis išbėrimas, alopecija
	Retas	Niežėjimas ( <i>pruritus</i> )
	Dažnis nežinomas	Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Ūminis inkstų pažeidimas, inkstų nepakankamumas
	Dažnis nežinomas	Hemoraginis cistitas, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnas	Amenorėja, kiaušidžių nepakankamumas, kiaušidžių funkcijos sutrikimas, ankstyva menopauzė, azoospermija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Gleivinės uždegimas, dauginis organų disfunkcijos sindromas, pireksija
	Nedažnas	Karščio bangos, parestzija
Tyrimai	Dažnis nežinomas	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Infekcijos ir transplantato prieš šeimininką liga, nors netiesiogiai susijusios su melfalanu, buvo pagrindinės sergamumo ir mirtingumo priežastys, ypač gydant pacientus, kuriems buvo atliekama alogeninė transplantacija.

### Infekcijos ir infestacijos

Dėl susilpnėjusios imuninės sistemos visiems tikslinės populiacijos pacientams kyla infekcijų pavojus. Dėl mielosupresijos ir slopinamojo poveikio imuninei sistemai melfalanas gali paskatinti infekcijų išsivystymą, o sunkiausiais infekcijos atvejais tai gali lemti paciento mirtį. Gali būti naudinga taikyti profilaktines priemones, pvz., profilaktinį gydymą antiinfekciniais vaistinėmis preparatais.

### Transplantato prieš šeimininką liga

Transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL) yra labai dažna alogeninės hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacijos komplikacija. Ūminė ir (arba) lėtinė TPŠL išsivysto iki 60 % pacientų. Pagal sunkumą TPŠL gali būti nuo lengvos formos iki mirtinos sunkiausiais ligos atvejais. TPŠL galima išvengti profilaktiškai taikant imunosupresinę terapiją po hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacijos.

### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Remiantis literatūroje rastais saugumo tyrimų duomenimis, palyginti su suaugusiais, vaikų populiacijai dažniau išsivysto kvėpavimo komplikacijų. Ypač mirtinos kvėpavimo komplikacijos, kurios jaunesniems nei 2 metų vaikams pasireiškia dažniau nei vyresniems vaikams ir paaugliams.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Remiantis literatūroje rastais saugumo tyrimų duomenimis, vaikų populiacijai dažniau išsivysto virškinimo trakto komplikacijų.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai ir požymiai

Labiausiai tikėtini ūminio intraveninio perdozavimo požymiai yra virškinimo trakto reiškiniai, įskaitant pykinimą ir vėmimą. Taip pat gali būti pažeista virškinimo trakto gleivinė. Gauta pranešimų apie po intraveninio perdozavimo nustatytus viduriavimo, kartais hemoragijos atvejus. Pagrindinis toksinis poveikis yra kaulų čiulpų slopinimas, dėl kurio gali išsivystyti anemija, neutropenija ir trombocitopenija.

### Gydymas

Specifinio priešnuodžio nėra. Kraujo rodiklius reikia atidžiai stebėti ne mažiau kaip keturias savaites po perdozavimo, kol bus įrodyta, kad kraujo sutrikimai išnyko.

Gydymas turi būti simptominis: kraujo perpylimas, antibiotikų terapija, hematopoeziniai augimo faktoriai, jei būtina.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai ir imunomodulatoriai, antinavikiniai vaistiniai preparatai, alkilinančios medžiagos, azoto iprito analogai; ATC kodas – L01AA03.

### Veikimo mechanizmas

Melfalanas yra dvejopą funkciją atliekanti alkilinti medžiaga, kuri neleidžia DNR atsiskirti ir replikuotis. Karbonio tarpinių junginių iš kiekvienos iš dviejų bis-2-chloroetilo grupių susidarymas sudaro sąlygas alkilinimui ir, vykstant kovalentiniam jungimuisi su DNR guanino 7 azoto atomu, kuriuo šios dvi DNR gijos sujungiamos, ląstelėms neleidžiama replikuotis.

### Klinikinis saugumas ir veiksmingumas

Duomenys apie deriniais su kitais citotoksinais vaistinais preparatais vartojamo PHELINUN saugumą ir veiksmingumą surinkti atliekant mokslinių straipsnių peržiūrą. Tyrimų ataskaitose pateikta iš viso 3 096 pacientų veiksmingumo duomenys; iš jų, 607 pacientų duomenys paimti iš tyrimų, kuriuose pateikti tik vaikų (jaunesnių nei 18 metų) populiacijos tyrimų rezultatai. Šių tyrimų metu analizuotos šios vertinamosios baigtys: bendras išgyvenamumas (BI), išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), išgyvenamumas be reiškinų (IBR) ir mirtingumas be recidyvo (MBR, angl. *non-relapse mortality*). Toliau pateikiami apibendrinti publikuotų klinikinių tyrimų rezultatai, kuriais patvirtinamas melfalano veiksmingumas; tyrimai suskirstyti į suaugusiųjų ir vaikų populiacijos tyrimus.

### Suaugusieji

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

Šiame retrospektyviniame tyrime, kurį atliko Europos kraujo ir kaulų čiulpų grupės Ūminės leukemijos darbo grupė (angl. *Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*), lyginami 394 ŪML sergančių pacientų, kuriems po gydymo fludarabinu ir busulfanu (n=218) arba fludarabinu ir melfalanu (n=176) buvo persodintos brolio ar sesers hematopoezinės kamieninės ląstelės, kohortos gydymo rezultatai. Busulfano dozė svyravo nuo 7,1 iki 8,9 mg/kg [*per os*] arba nuo 6,0 iki 6,9 mg/kg [i.v.]; melfalano dozė svyravo nuo 130 iki 150 mg/m<sup>2</sup>. Abu laikomi SIK režimais.

Po 2 metų ŪML sergančių pacientų fludarabino ir melfalano (FM) grupėje nustatyta statistškai reikšmingai mažesnė recidyvo rizika, palyginti su fludarabino ir busulfano (FB) grupe (FM 20 %, FB 30 %; p=0,007); šie rezultatai buvo patvirtinti atlikus daugiavariantę analizę (rizikos santykis (RS) 0,5, 95 % pasikliautinis intervalas (PI): 0,3–0,8, p=0,01).

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

Šiame Japonijoje atliktame retrospektyviniame tyrime buvo lyginami 50 metų ir vyresniems ŪML, ŪLL arba MDS sergantiems pacientams atliktos transplantacijos rezultatai; transplantacija buvo atliekama po gydymo fludarabinu ir melfalanu (140 mg/m<sup>2</sup> i.v.) (FM, n=423), fludarabinu su vidutinėmis busulfano dozėmis (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n=463) ir fludarabinu su didesnėmis busulfano dozėmis (12,8 mg/kg I.V.) (FB4, n=721). FM ir FB2 laikomi SIK režimais, o FB4 – mieloabliaciniu kondicionavimu (MAK) režimu. Po 3 metų ŪML, ŪLL ir MDS sergančių pacientų fludarabino ir melfalano grupėje nustatyta statistškai reikšmingai mažesnė recidyvo rizika, palyginti su fludarabino ir busulfano vidutinių dozių (FB2) grupe (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; p=0,0027); rezultatai patvirtinti atliekant daugiavariantę analizę (RS 0,56, 95 % PI 0,42–0,74, p<0,001).

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

Šiame atvejo ir kontrolės tyrime, kuris buvo atliekamas Pietų Korėjoje su didelės rizikos grupei priskiriamais ŪLL sergančiais pacientais, kurie buvo pasiekę pirmą arba antrą visišką remisiją, buvo lyginami gydymo rezultatai po alogeninės hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacijos, kuri buvo atlikta po SIK (melfalanas 140 mg/m<sup>2</sup> ir fludarabinas 150 mg/m<sup>2</sup>; n=60) arba MAK (viso kūno spindulinė terapija (VKST) 13,2 Gy + ciklofosfamidą 120 mg/kg; n=120). Po 5 metų BI rodiklis fludarabino ir melfalano grupėje siekė 54,5 %. Po 5 metų statistškai reikšmingo BI rodiklio skirtumo tarp fludarabino ir melfalano derinio ir VKST su ciklofosfamidu grupių didelės rizikos ŪLL pacientų

populiacijoje nenustatyta, nepaisant to, kad pacientai, kuriems taikytas SIK, buvo vyresni arba turėjo daugiau gretutinių ligų, todėl jiems nebuvo galima taikyti MAK.

### Vaikų populiacija

#### *Piktybinės kraujo ligos*

Atlikus tris retrospektyvinius tyrimus, įrodytas kartu su kitais citotoksinais vaistinais preparatais prieš alogeninę hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantaciją vartoto PHELINUN saugumas ir veiksmingumas piktybinėmis kraujo ligomis, įskaitant ŪML ir MDS, sergančių vaikų populiacijoje.

#### *Lucchini et al., 2017*

Šiame retrospektyviniame tyrime, kurį atliko Europos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos grupės Ūminės leukemijos darbo grupė, buvo lyginami gydymo rezultatai, gydant pirmą visišką remisiją (VR1) pasiekusius >2–<18 metų vaikus, kuriems dėl ŪML buvo atliekama pirma alogeninė hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija, naudojant tikusio brolio ar sesers arba negiminingo donoro ląsteles, po gydymo busulfanu, ciklofosfamidu ir melfalanu (140 mg/m<sup>2</sup>) (n=133), busulfanu ir ciklofosfamidu (n=389) arba VKST ir ciklofosfamidu (n=109). Visi šie gydymo režimai laikomi MAK režimais.

Po 5 metų busulfano, ciklofosfamido ir melfalano (BuCyMel) grupėje nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis recidyvo rodiklis, palyginti su VKST ir ciklofosfamido (TBICy) bei busulfano ir ciklofosfamido (BuCy) grupėmis: (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %; p<0,01); šie rezultatai patvirtinti atliekant daugiavariantę analizę (rizikos santykis (RS) 0,44, 95 % PI 0,25–0,80; p<0,01).

Po 5 metų BI rodiklis ir MBR rodiklis BuCyMel režimo grupėje siekė atitinkamai 76,6 % ir 10,8 %; atlikus daugiavariantę analizę, statistiškai reikšmingų BI ir MBR rodiklių skirtumų tarp grupių nenustatyta.

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

Šiame retrospektyviniame tyrime, kurį atliko AIEOP grupė, buvo analizuojami 143 vaikų, įskaitant 39 0–1 metų pacientus ir 17 1–2 metų vaikus, rezultatai; šiems vaikams po atliekama alogeninė hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija, siekiant sustiprinti remisiją pasiekus ŪML VR1. Taikytinas kondicionavimo režimas naudojant busulfaną, ciklofosfamidą ir melfalaną (140 mg/m<sup>2</sup>).

Atlikus skirtingų amžiaus grupių (<1 metų, 1–2 metų, 2–10 metų, >10 metų) pacientų pogrupių analizę, po 8 metų statistiškai reikšmingo išgyvenamumo be ligos progresavimo rodiklių skirtumo nenustatyta. Amžiaus sąsajos su vertinamosiomis baigtimis – BI ir su gydymu susijusiu mirtingumu (SGSM) – analizės duomenų nepateikta.

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

Šiame retrospektyviniame tyrime, kurį atliko Europos vaikų MDS darbo grupė (angl. *European Working Group of MDS in Childhood*), buvo analizuojami 97 MDS sergančių vaikų, kuriems po indukcijos BuCyMel (viena melfalano 140 mg/m<sup>2</sup> dozė) buvo atlikta alogeninė hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija, duomenys. Po 5 metų BI rodiklis buvo 63 %, IBR – 59 %, o recidyvo – 21 %

Į Lucchini et al. (2017) atliktą tyrimą nebuvo įtraukta jaunesnių nei 2 metų vaikų, o Locatelli et al. (2015) tyrime atskirai nepateikti šios amžiaus grupės BI, saugumo ir SGSM duomenys. Be to, Sauer et al. (2019) atliktame tyrime, kuriame buvo vertinamas BuCyMel režimo poveikis ŪML sergantiems vaikams, buvo nustatyta SGSM sąsaja su amžiumi: jaunesnių nei 12 metų grupėje šis rodiklis siekė 9 %, vyresnių vaikų ir paauglių – 31 % Todėl saugumas ir veiksmingumas ŪML sergantiems jaunesniems nei 2 metų vaikams neįrodyti ir melfalano negalima vartoti ŪML sergantiems vyresniems nei 12 metų vaikams (žr. 4.4 skyrių).

#### *Nepiktybinės kraujo ligos*

Atliekant dešimt tyrimų, buvo vertinamas prieš alogeninę hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantaciją derinyje su kitais citotoksinais vaistinais preparatais vartojamo PHELINUN saugumas ir veiksmingumas iš viso 504 pacientams, įskaitant vaikus (nuo 2 mėnesių iki 18 metų amžiaus), sergančius nepiktybinėmis kraujo ligomis, įskaitant talasemiją, pjautuvo pavidalo ląstelių ligą, hemofagocitinę limfohistiocitozę ir su X chromosoma susijusią limfoproliferacinę ligą, taip pat kombinuotu imunodeficitu ir įprastu kintamuoju imunodeficitu, sunkios formos kombinuotu

imunodeficitu, su Fankonio anemija nesusijusiais kaulų čiulpų sutrikimais (angl. *non-Fanconi anaemia marrow failure disorders*) ir metaboliniais sutrikimais.

Atliekant daugumą tyrimų, taikytas SIK režimas naudojant alemtuzumabą, fludarabiną ir melfalaną (140 mg/m<sup>2</sup>). Didžiausios apimties tyrimą atliko Marsh et al. (2015 m).

*Marsh et al., 2015*

Atliekant šį retrospektyvinių tyrimų dėl alogeninės hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacijos poveikio gydant nepiktybines kraujo ligas, 210 vaikų taikytas SIK režimas naudojant alemtuzumabą, fludarabiną ir melfalaną (140 mg/m<sup>2</sup>). Po 1 metų BI buvo 78 % o po 3 metų – 69 %. Po 3 metų IBR pacientų, kuriems buvo persodintos ląstelės iš pagal žmogaus leukocitų antigeno tipą tinkamo giminingo donoro, grupėje siekė 84 %, palyginti su 64 % – pacientų, kuriems persodintos ląstelės iš negiminingo tinkamo donoro, grupėje, 57 % – pacientų, kuriems persodintos ląstelės iš donoro su vienu nesutampančiu aleliu, grupėje ir 14 % – pacientų, kuriems persodintos ląstelės iš donoro su dviem nesutampančiais aleliais, grupėje. Dėl transplantato žūties 5 % pacientų reikėjo pakartoti transplantaciją.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Melfalano absorbcija *per os* labai kintama, tiek laiko iki vaistinio preparato pirminio patekimo į plazmą, tiek didžiausios koncentracijos plazmoje požiūriu.

Atliekant melfalano absoliutaus biologinio įsisavinamumo tyrimus, vidutinis absoliutus biologinis įsisavinamumas svyravo nuo 56 iki 85 %

Siekiant išvengti absorbcijos kintamumo, siejamo su mieloabliaciniu gydymu, vaistinį preparatą galima leisti į veną.

### Pasiskirstymas

Melfalanas pasiskirsto daugumoje organizmo audinių. Jis vidutiniškai jungiasi prie plazmos baltymų – tyrimų duomenimis, 69–78 %. Yra duomenų, patvirtinančių, kad, kai vaistinio preparato koncentracijos yra tokiose ribose, kokios susidaro taikant standartinių dozių terapiją, vaistinio preparato jungimasis prie baltymų yra tiesinis, bet esant koncentracijoms, kurios pasiekiamos taikant didelių dozių terapiją, jungimasis gali tapti nuo koncentracijos priklausomu. Serumo albuminas yra pagrindinis baltymas, prie kurio jungiasi vaistinis preparatas – prie jo prisijungia maždaug 55–60 % vaistinio preparato, o 20 % jungiasi prie  $\alpha$ 1-rūgšties glikoproteino. Be to, atliekant melfalano jungimosi tyrimus, nustatytas negrįžtamas komponentas, kuris siejamas su alkilinimo reakcija su plazmos baltymais.

Tiriant 28 įvairiomis piktybinėmis ligomis sergančius pacientus, kuriems per 2–20 minučių buvo sulašinta 70–200 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozė, nustatytas vidutinis melfalano pasiskirstymo tūris susidarius pastoviai koncentracijai ir centriniame skyriuje buvo atitinkamai 40,2 ± 18,3 litro ir 18,2 ± 11,7 litro.

Per hematoencefalinį barjerą prasiskverbia nedidelė melfalano dalis. Keli tyrėjai paėmė cerebrospinalinio skysčio ėminius, ir visais atvejais vaistinio preparato kiekis jame buvo neišmatuojamas. Atlikus vienos didelės dozės tyrimą su vaikais, cerebrospinaliniame skystyje nustatyta maža vaistinio preparato koncentracija (~10 % jos plazmoje).

### Biotransformacija

Vykstant cheminei hidrolizei, melfalanas skyla į monohidroksimelfalaną ir dihidroksimelfalaną; tai yra svarbiausia metabolinė reakcijų grandinė žmogaus organizme. Šie metabolitai neaktyvūs.

*In vivo* ir *in vitro* tyrimų duomenys leidžia manyti, kad pagrindinis veiksnys, lemiantis šio vaistinio preparato pusinės eliminacijos iš žmogaus organizmo laiką, yra spontaniškas skilimas, o ne fermentų atliekamas metabolizmas.

### Eliminacija

Ištyrus 15 vaikų ir 11 suaugusiųjų, kuriems į veną buvo lašinamos didelės melfalano dozės (140 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto) ir buvo taikoma forsutuota diurezė, nustatyta, kad vidutinis pirminis ir galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai  $6,5 \pm 3,6$  min. ir  $41,4 \pm 16,5$  min. Ištyrus 28 įvairiomis piktybinėmis ligomis sergančius pacientus, kuriems per 2–20 minučių į veną buvo sulašinta 70–200 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozė, nustatyta, kad vidutinis pirminis ir galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai  $8,8 \pm 6,6$  min ir  $73,1 \pm 45,9$  min. Vidutinis klirensas buvo  $564,6 \pm 159,1$  ml/min.

#### Ypatingos populiacijos

##### Sutrikusi inkstų funkcija

Esant sutrikusiai inkstų funkcijai, melfalano klirensas gali būti mažesnis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

##### Senyvi pacientai

Jokių amžiaus sąsajų su melfalano klirensu ar melfalano galutiniu pusinės eliminacijos laiku nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Mutageniškumas

Nustatyta, kad melfalanas mutageniškai veikia *Salmonella typhimurium*. Melfalanas sukėlė chromosomų aberacijų susidarymą *in vitro* (žinduolių ląstelėse) ir *in vivo* (graužikams). Klinikinė informacija apie galimą melfalano toksiškumą pateikta 4.4 ir 4.6 skyriuose.

#### Kancerogeniškumas

Remiantis gautais pranešimais, melfalanas, kaip ir kitos alkilinančios medžiagos, gali sukelti leukemiją. Gaunama pranešimų apie ūminės leukemijos, išsivysčiusios po tokių ligų, kaip amiloidinė piktybinė melanoma, dauginė mieloma, makroglobulinemija, šaltio agliutininų liga ir kiaušidžių vėžys, gydymo melfalanu, atvejus.

Svarstant galimybę taikyti gydymą melfalanu, galima terapinė nauda turi būti didesnė už galimą riziką.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai ir vaisingumas

Atlikus toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus, nustatytas melfalano vienkartinės dozės teratogeninis poveikis žiurkėms. Atlikus kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus, nustatytas toksinis melfalano poveikis motininei patelei, kuris lėmė vaisiaus įgimtas formavimosi ydas.

Pelių patinams vienkartinė melfalano dozė sukėlė citotoksiškumą ir chromosomų aberacijų susidarymą spermos ląstelėse. Tiriant pelių pateles, nustatytas jauniklių skaičiaus vadoje sumažėjimas. Gyvūnams atsigavus, pelių jauniklių skaičius nebepadidėjo, o tai siejama su sumažėjusiu folikulų skaičiumi.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Milteliai

Vandenilio chlorido rūgštis (skirta pH koreguoti)

Povidonas

#### Tirpiklis

Injekcinis vanduo

Propilenglikolis

Etanolis  
Natrio citratas

## 6.2 Nesuderinamumas

PHELINUN nesuderinamas su infuziniais tirpalais, kuriuose yra gliukozės.  
Rekomenduojama vartoti tik su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

## 6.3 Tinkamumo laikas

### PHELINUN 50 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

*Neatidarytas flakonas*  
3 metai.

### PHELINUN 200 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui

*Neatidarytas flakonas*  
30 mėn.

### Ištirpinus miltelius ir praskiedus vaistinį preparatą

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 1,5 valandos, esant 25 °C temperatūrai. Todėl nuo miltelių ištirpinimo ir praskiedimo iki infuzijos pabaigos turi praeiti ne daugiau kaip 1,5 valandos.

Mikrobiologiniu požiūriu paruošus šį vaistinį preparatą, jį reikia vartoti nedelsiant. Jeigu tirpalas nesunaudojamas tuoj pat, už jo saugojimo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsakingas vartotojas.

Paruošto tirpalo negalima šaldyti, nes susidarys nuosėdos.

## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Negalima šaldyti.  
Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

### Milteliai

I tipo stiklo flakonas, uždengtas chlorobutilu dengtu gumos kamščiu ir užsandarintas nuplėšiamu aliuminio dangteliu.

### Tirpiklis

I tipo stiklo flakonas, uždengtas chlorobutilu dengtu gumos kamščiu ir užsandarintas nuplėšiamu aliuminio dangteliu.

Pakuotės dydis: vienas flakonas su 50 mg arba 200 mg melfalano ir vienas flakonas su 10 ml arba 40 ml tirpiklio.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

### PHELINUM tirpalo ruošimas

Atidarius flakoną, miltelius reikia nedelsiant ištirpinti.



PHELINUN turi būti ruošiamas žemesnėje kaip 25° C temperatūroje: liofilizuotus miltelius reikia ištirpinti 10 ml arba 40 ml tirpiklio ir nedelsiant energingai papurtyti flakoną, kol susidarys skaidrus tirpalas be matomų dalelių. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nesimato dalelių.

Jeigu koncentratas nesuleidžiamas į greitai tekančią infuzinį tirpalą per injekcijos angą, paruoštą tirpalą prieš vartojimą reikia praskiesti atitinkamu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo kiekiu, kad galutinė vaistinio preparato koncentracija būtų 0,45–4,0 mg/ml.

PHELINUN koncentratas ir tirpalas stabilus išlieka neilgai, todėl jį reikia ruošti prieš vartojimą.

Nuo miltelių ištirpinimo ir gauto tirpalo praskiedimo 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu iki infuzijos pabaigos turi praeiti ne daugiau kaip 1,5 valandos.

#### Skirimas ir atliekų tvarkymas

Sveikatos priežiūros specialistai arba medicinos personalas turi laikytis citotoksinių vaistinių preparatų saugaus skyrimo ir atliekų tvarkymo procedūrų, kurios turi atitikti dabartines rekomendacijas dėl citotoksinių vaistinių preparatų (žr. 4.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

ADIENNE S.r.l. S.U.  
Via Galileo Galilei, 19  
20867 Caponago (MB)  
Italija  
tel. + 39 0240700445  
E. paštas: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PHELINUN 50 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui  
melfalanas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename miltelių flakone yra 50 mg melfalano (melfalano hidrochlorido pavidalu).  
Miltelius ištirpinus 10 ml tirpiklio, galutinė tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:

Milteliai: vandenilio chlorido rūgštis ir povidonas.

Tirpiklis: injekcinis vanduo, propilenglikolis, etanolis ir natrio citratas. **Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui.

Vienas flakonas su 50 mg miltelių.  
Vienas flakonas su 10 ml tirpiklio.

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Ištirpinus miltelius ir praskiedus koncentratą, leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Ištirpinus miltelius ir praskiedus koncentratą, vaistą vartoti nedelsiant.  
**Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Negalima šaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)**

EU/1/20/1487/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Pateiktas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**Miltelių flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PHELINUN 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

melfalanas

Ištirpinus miltelius ir praskiedus koncentratą, leisti į veną.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

50 mg

**6. KITA**

Citotoksinis

ADIENNE S.r.l. S.U.



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**Tirpiklio flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PHELINUN 50 mg paruošti skirtas tirpiklis

**2. VARTOJIMO METODAS**

Naudoti tik ištirpinimo tikslais.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

10 ml

**6. KITA**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PHELINUN 200 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui  
melfalanas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename miltelių flakone yra 200 mg melfalano (melfalano hidrochlorido pavidalu).  
Miltelius ištirpinus 40 ml tirpiklio, galutinė tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos

Milteliai: vandenilio chlorido rūgštis ir povidonas.

Tirpiklis: injekcinis vanduo, propilenglikolis, etanolis ir natrio citratas. **Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui.

Vienas flakonas su 200 mg miltelių.  
Vienas flakonas su 40 ml tirpiklio.

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Ištirpinus miltelius ir praskiedus koncentratą, leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Ištirpinus miltelius ir praskiedus koncentratą, vaistą vartoti nedelsiant.  
**Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Negalima šaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)**

EU/1/20/1487/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Pateiktas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**Miltelių flakonas**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PHELINUN 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

melfalanas

Ištirpinus miltelius ir praskiedus koncentratą, leisti į veną.

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename miltelių flakone yra 200 mg melfalano (melfalano hidrochlorido pavidalu).

Miltelius ištirpinus 40 ml tirpiklio, galutinė tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: vandenilio chlorido rūgštis ir povidonas. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Vienas flakonas su 200 mg miltelių.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Ištirpinus miltelius ir praskiedus koncentratą, leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksinis

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Ištirpinus miltelius ir praskiedus koncentratą, vaistą vartoti nedelsiant.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Negalima šaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1487/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**Tirpiklio flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PHELINUN 200 mg paruošti skirtas tirpiklis

**2. VARTOJIMO METODAS**

Naudoti tik ištirpinimo tikslais.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

40 ml

**6. KITA**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### PHELINUN 50 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui melfalanas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra PHELINUN ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš vartojant PHELINUN
3. Kaip vartoti PHELINUN
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PHELINUN
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra PHELINUN ir kam jis vartojamas?

PHELINUN sudėtyje yra veikliosios medžiagos melfalano, kuris priskiriamas prie vadinamųjų citotoksinių (dar vadinamų chemoterapiniais) vaistų; jis veikia mažindamas tam tikrų ląstelių skaičių.

PHELINUN gali būti skiriamas vienas arba kartu su kitais vaistais arba viso kūno švitinimu (spinduliniu gydymu), gydant:

- įvairių rūšių kaulų čiulpų vėžį: dauginę mielomą, ūminę limfoblastinę leukemiją (dar vadinamą ūmine limfocitine leukemija [ŪLL]) ir ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML);
- piktybinę limfomą (Hodžkino limfomą ir ne Hodžkino limfomą) – vėžį, kuris pažeidžia tam tikrų rūšių baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas limfocitais (ląsteles, kurios kovoja su infekcijomis);
- neuroblastomą – tam tikros rūšies vėžį, kuris susiformuoja iš organizme esančių pakitusių nervų ląstelių);
- pažengusios stadijos kiaušidžių vėžį,
- pažengusios stadijos krūtų vėžį.

Taip pat kartu su kitais citotoksinais vaistais PHELINUN vartojamas kaip paruošiamasis vaistas **prieš kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją**, gydant suaugusiųjų kraujo vėžį ir vaikų kraujo vėžį bei nevėžinius sutrikimus.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant PHELINUN

Jei kiltų abejonių, nedvejodami kreipkitės patarimo į gydytoją.

##### Jums negalima leisti PHELINUN:

- jeigu yra alergija melfalanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia (taikoma tik gydymui prieš kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją) arba žindote.

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės



Jeigu Jums numatoma taikyti gydymą melfalanu, Jūsų kraujo rodikliai bus atidžiai stebimi, nes šis vaistas turi stiprų citotoksinį poveikį, dėl kurio kraujyje labai sumažėja kraujo ląstelių.

Prieš pradėdant gydymą melfalanu, pasakykite gydytojui, jeigu Jums aktualus bent vienas iš šių teiginių:

- Jums neseniai taikyta spindulinė terapija arba Jūs vartojote vaistų nuo vėžio (dėl jų poveikio dažnai sumažėja kraujo ląstelių kiekiai);
- Jums pasireiškia infekcijos požymių (karščiavimas, šaltkrėtis ir pan.). Gydamas melfalanu, gydytojas gali išrašyti Jums tokių vaistų, kaip antibiotikai, priešgrybeliniai ar antivirusiniai vaistai, kad būtų išvengta infekcijų. Jūsų gydytojas taip pat gali apsvarstyti galimybę skirti Jums kraujo preparatų (pvz., raudonųjų kraujo ląstelių ir plokštelių [trombocitų]);
- Jūs ketinate skiepytis arba neseniai pasiskiepijote. Tai yra svarbu dėl to, kad gydymo melfalanu laikotarpiu pasiskiepijus kai kuriomis gyvomis susilpnintomis vakcinomis (pvz., nuo poliomielitito, tymų, infekcinio parotito ir raudonukės), galima susirgti atitinkama infekcija;
- Jums diagnozuoti inkstų funkcijos sutrikimai arba inkstų nepakankamumas (Jūsų inkstai nepakankamai gerai funkcionuoja). Šiuo atveju PHELINUN dozė turi būti sumažinta;
- kažkada vienoje iš Jūsų venų buvo susidaręs trombas (trombozė). Melfalaną vartojant kartu su lenalidomidu ir prednizonu ar talidomidu arba deksametazonu, gali padidėti trombozės susidarymo rizika. Gydytojas gali nuspręsti skirti Jums tam tikrą vaistą, kad taip nenutiktų.

Gydant melfalanu, rekomenduojama vartoti daug skysčių ir taikyti forsuoją diurezę (į veną lašinti didelius kiekius skysčių).

### **Vaikams ir paaugliams**

Vaikams ir paaugliams gali kilti didesnė sunkių kvėpavimo ir virškinimo trakto komplikacijų rizika. Pasireiškus kvėpavimo arba virškinimo trakto sutrikimams, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui.

Ūmine mieloidine leukemija sergantiems vyresniems nei 12 metų paaugliams melfalano negalima skirti kaip prieš kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją vartojamo paruošiamojo vaisto.

Melfalano, kaip prieš kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją vartojamo paruošiamojo vaisto, saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 2 metų vaikams gydant ūminę mieloidinę leukemiją ir ūminę limfoblastinę leukemiją, neištirti.

### **Kiti vaistai ir PHELINUN**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Visų pirma pasakykite savo gydytojui ar slaugytojui, jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų:

- kitų citotoksinių (chemoterapinių) vaistų;
- vakciną – arba neseniai skiepijotės (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“), nes galite susirgti plačiai paplitusiomis ligomis, kurios Jums gali būti mirtinos;
- nalidikso rūgštį (antibiotiką, kurio gydymas šlapimo takų infekcijos). Vartojamas kartu su melfalanu, vaikams šis vaistas gali sukelti hemoraginę enterokolitą su mirtina baigtimi;
- busulfaną (juo gydomas tam tikrų rūšių vėžys). Remiantis gautais pranešimais, praėjus mažiau nei 24 valandoms po paskutinės busulfano dozės išgėrimo vaikams suleistas melfalanas gali paskatinti toksinio poveikio atsiradimą.

Gauta pranešimų apie sutrikusios inkstų funkcijos atvejus, kai ciklosporinas buvo vartojamas siekiant išvengti transplantato prieš šeimininką ligos po kamieninių kraujo ląstelių transplantacijos.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš lašinant šį vaistą Jums į veną, pasitarkite su gydytoju.

### Nėštumas

Kamieninių kraujo ląstelių negalima persodinti nėščioms moterims. Esant kitoms indikacijoms, nėštumo metu gydymas melfalanu nerekomenduojamas, nes jis gali negrįžtamai pakenkti vaisiui.

Jeigu Jūs jau esate nėščia, svarbu, kad apie tai pasikalbėtumėte su savo gydytoju, prieš Jums suleidžiant melfalaną.

Jūs ir gydytojas turėsite apsvarstyti gydymo melfalanu riziką ir naudą Jums ir Jūsų kūdikiui.

Kol Jums arba Jūsų partneriui taikomas gydymas melfalanu ir dar 6 mėnesius po gydymo Jūs turite naudoti tinkamas kontracepcijos priemones, kad išvengtumėte nėštumo.

### Žindymas

Nežinoma, ar melfalanas išsiskiria į motinos pieną. Gydymo PHELINUN laikotarpiu žindyti negalima.

### Vaisingumas

Melfalanas gali pakenkti kiaušidėms ir spermai, o tai gali sukelti nevaisingumą (lemti negalėjamą susilaukti kūdikių).

Moterims gali sustoti ovuliacija, dėl to gali išnykti menstruacijos (išsivystyti amenoreja). Remiantis tyrimų su gyvūnais rezultatais, vyrams spermoje gali sumažėti gyvybingų spermatozoidų kiekis arba jų gali nebeklikti. Todėl vyrams rekomenduojama prieš gydymą pasikonsultuoti dėl galimybės išsaugoti spermos ateičiai.

### Vyrų ir moterų kontracepcija

Gydymo laikotarpiu ir iki 6 mėnesių nuo jo pabaigos vyrams ir moterims, kuriems taikomas gydymas melfalanu, rekomenduojama naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas gali sukelti pykinimą ir vėmimą, o tai gali pakenkti Jūsų gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus. Šios vaisto sudėtyje taip pat yra alkoholio, kuris veikiausiai turės poveikį vaikams ir paaugliams (toliau pateikta išsamesnė informacija).

### **PHELINUN sudėtyje yra etanolio (alkoholio)**

Kiekviename šio vaisto tirpiklio flakone yra 0,4 g alkoholio (etanolio), o tai atitinka 42 mg/ml (0,42 % masės pagal tūrį) koncentraciją. Alkoholio kiekis šio vaisto tirpiklio flakone atitinka 10 ml alaus arba 4 ml vyno.

### *Suaugusieji*

Šiame vaiste esantis alkoholio kiekis veikiausiai neturės jokio poveikio suaugusiesiems.

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį. Jeigu vartojate kitų vaistų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Taip pat perskaitykite anksčiau skyriuje „Nėštumas“ pateiktą informaciją.

Jeigu esate priklausomi nuo alkoholio, prieš vartodami šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### *Vaikai ir paaugliai*

Tikėtina, kad šio vaisto sudėtyje esantis alkoholis turės poveikį vaikams ir paaugliams. Tai gali sukelti mieguistumą ir elgesio pokyčius. Taip pat tai gali pakenkti gebėjimui sutelkti dėmesį ir užsiimti fizine veikla. Jeigu sergate epilepsija arba Jums yra kepenų funkcijos sutrikimų, prieš vartodami šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį. Jeigu vartojate kitų vaistų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Taip pat perskaitykite anksčiau skyriuje „Nėštumas“ pateiktą informaciją.

Jeigu esate priklausomi nuo alkoholio, prieš vartodami šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

**PHELINUN sudėtyje yra propilenglikolio.**

Dešimtyje šio vaisto tirpiklio mililitrų (10 ml) yra 6,2 g propilenglikolio, o tai atitinka 0,62 g/ml koncentraciją.

Jeigu Jūsų vaikas yra jaunesnis nei 5 metų, prieš vartojant šio vaisto pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, ypač jeigu vaikas vartoja kito vaisto, kurio sudėtyje yra propilenglikolio arba alkoholio.

Jeigu esate nėščia arba žindote, nevartokite šio vaisto, nebent jį rekomendavo gydytojas. Taip pat perskaitykite anksčiau skyriuje „Nėštumas“ pateiktą informaciją.

Jeigu sergate kepenų arba inkstų liga, nevartokite šio vaisto, nebent jį rekomendavo gydytojas. Vartojant šį vaistą gydytojas gali papildomai patikrinti Jūsų sveikatą.

Šio vaisto sudėtyje esantis propilenglikolis gali sukelti tokį pat poveikį, kaip alkoholio gėrimas, ir didina šalutinio poveikio tikimybę.

Vartokite šį vaistą tik rekomendavus gydytojui. Vartojant šį vaistą Jūsų gydytojas gali papildomai patikrinti Jūsų sveikatą.

**PHELINUN sudėtyje yra natrio.**

Kiekviename šio vaisto flakone yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**3. Kaip PHELINUN suleidžiamas**

Visada PHELINUN Jums į veną lašins sveikatos priežiūros specialistas, turintis gydymo vaistais nuo vėžio arba kamieninių ląstelių transplantacijos patirties.

Gydytojas apskaičiuos PHELINUN dozę pagal Jūsų kūno paviršiaus plotą arba svorį, taip pat atsižvelgdamas į ligą, kuria sergate, ir į tai, ar gerai funkcionuoja Jūsų inkstai.

Kai PHELINUN skiriamas taikant gydymą prieš kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją, jis visada skiriamas kartu su kitais vaistais.

**Vartojimas suaugusiesiems**

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 100 iki 200 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto. Dozę galima padalyti į lygias dalis ir sulašinti per 2 ar 3 dienas iš eilės.

**Vartojimas vaikų populiacijoje**

Dozavimo režimas: viena 100–240 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozė. Dozę galima padalyti į lygias dalis ir sulašinti per 2 ar 3 dienas iš eilės.

**Vartojimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi**

Paprastai skiriama mažesnė dozė, atsižvelgiant į inkstų funkcijos sutrikimo sunkumą.

**Vaisto lašinimas į veną**

PHELINUN bus lašinamas Jums į veną (bus atliekama jo infuzija).

Jeigu PHELINUN būtų atsitiktinai sulašinta ne į veną, o į aplinkinius audinius, arba jeigu jo ištekėtų iš venos į aplinkinius audinius, PHELINUN infuziją reikia nedelsiant nutraukti, nes šis vaistas gali smarkiai pažeisti audinius. Paprastai tai sukelia skausmą, pvz., gėlimą ir deginimą. Jeigu pacientas negali išreikšti, kad jaučia skausmą, reikia stebėti, ar neatsirado kitų požymių, pvz., paraudimas arba patinimas injekcijos vietoje.

**Ką daryti pavartojus per didelę PHELINUN dozę?**

Jeigu manote, kad Jums sulašinta per didelė vaisto dozė arba vaisto dozė buvo praleista, pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

##### **Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10):**

- transplantato prieš šeimininką liga po kamieninių kraujo ląstelių transplantacijos (kai persodintos ląstelės „atakuoja“ paciento kūną – tai gali kelti grėsmę gyvybei);
- kraujotakoje esančių ląstelių ir trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl kurio gali išsivystyti anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius), kraujavimo sutrikimai, hematoma (išsiliejęs kraujas susitelkęs vienoje vietoje);
- alopecija (plaukų slinkimas) – vartojant dideles dozes.

##### **Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10):**

- infekcijos, kartais sunkios ir pavojingos gyvybei;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- pykinimas;
- vėmimas;
- viduriavimas;
- uždegimas burnos ertmėje ir aplink burną (stomatitas);
- dviejų arba daugiau organų sistemų funkcijos sutrikimas, kuris gali sukelti nemalonius pojūčius ir kelti grėsmę gyvybei;
- karščiavimas, šaltkrėtis;
- menstruacijų nebuvimas (amenorėja);
- moterų reprodukcinės funkcijos sutrikimai, kurie gali sutrikdyti kiaušidžių funkciją ir sukelti ankstyvą menopauzę;
- vyrų spermatozoidų nebuvimas spermoje (azoospermija),
- alopecija (plaukų slinkimas) – vartojant įprastas dozes.

##### **Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100):**

- sepsinis šokas;
- vėžio progresavimas, recidyvas arba atsinaujinimas, naujo vėžio atsiradimas;
- leukemija, mielodisplazinis sindromas (tam tikros formos kraujo vėžys);
- kvėpavimo sutrikimai: kvėpavimo nepakankamumas, dusulys (ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas), plaučių uždegimas (pneumonitas, idiopatinė pneumonija), plaučių audinių sustorėjimas (intersticinė plaučių liga, plaučių fibrozė), kraujavimas plaučiuose;
- trombų susidarymas smulkiose kraujagyslėse visame kūne, dėl kurio pažeidžiamos galvos smegenys, inkstai ir širdis;
- kraujavimas galvos smegenyse;
- kepenų sutrikimai: toksinis kepenų pažeidimas, kepenų venos užsikimšimas;
- odos sutrikimai: odos paraudimas su smulkiais susiliejančiais spuogeliais (makulopapulinis išbėrimas);
- inkstų pažeidimas (ūminis inkstų pažeidimas, nefrozinis sindromas), sutrikusi kepenų funkcija.

##### **Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 1 000):**

- sunkios ir kai kuriais atvejais mirtinos alerginės reakcijos, kurios gali pasireikšti dilgėline, edema, odos išbėrimu, sąmonės praradimu, pasunkėjusiu kvėpavimu, sumažėjusiu kraujospūdžiu, širdies nepakankamu ir mirtimi;
- kolapsas (dėl širdies sustojimo);

- niežėjimas;
- kepenų funkcijos sutrikimai, dėl kurių gali pakisti kraujo rodikliai ar kurie gali sukelti gelta (akių baltymų ir odos pageltimą);
- liga, dėl kurios raudonosios kraujo ląstelės suyra pernelyg anksti – pacientas gali jausti stiprų nuovargį, dusulį ir svaigulį, taip pat gali pasireikšti galvos skausmas, pagelsti oda ir akys.

**Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):**

- širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai: širdies gebėjimo išvarinėti kraują pakitimai ir sutrikimai, kurie gali sukelti skysčių kaupimąsi, dusulį, nuovargį (kardiomiopatiją dėl širdies nepakankamumo) ir aplink širdį esančių audinių uždegimą (perikardo efuziją);
- padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijose;
- šlapimo pūslės uždegimas ir kraujas šlapime;
- sunkios uždegiminės ir imunologinės komplikacijos (hemofagocitinė limfohistocitozė);
- sunkus odos pažeidimas (pvz., opos, pūslės, pleiskanojimas, sunkiais atvejais – lupimasis), kuris gali apimti visą kūno paviršių ir kelti grėsmę gyvybei (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje;
- kraujavimas;
- trombų susidarymas giliosiose venose, ypač kojų (giliųjų venų trombozė), ir plaučių arterijos užakimas (plaučių embolija).

Sunkia kraujo liga sergantiesiems pacientams gali pasireikšti karščio bangos arba dilgčiojimas.

Vaikams ir paaugliams gali kilti didesnė sunkių kvėpavimo ir virškinimo trakto komplikacijų rizika.

Pastebėję šiame lapelyje nurodytus šalutinio poveikio reiškinius arba jeigu kuris nors šalutinio poveikis reiškinyms išsivystytų į rimtą nepageidaujamą reakciją, pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nurodytą, pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti PHELINUN**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Negalima šaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**PHELINUN sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra melfalanas. Kiekviename miltelių flakone yra 50 mg melfalano (melfalano hidrochlorido pavidalu). Miltelius ištirpinus 10 ml tirpiklio, galutinė tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

- Pagalbinės medžiagos:  
Milteliai: vandenilio chlorido rūgštis ir povidonas.  
Tirpiklis: injekcinis vanduo, propilenglikolis, etanolis ir natrio citratas (žr. 2 skyrių).

### **PHELINUN išvaizda ir kiekis pakuotėje**

PHELINUN – tai milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui.

Milteliai tiekiami skaidraus stiklo flakone su baltais arba gelsvais milteliais arba miltelių gumulėliu.

Tirpiklis yra bespalvis, skaidrus tirpalas, tiekiamas skaidraus stiklo flakone.

Kiekvienoje PHELINUN pakuotėje yra vienas flakonas su 50 mg miltelių (melfalano) ir vienas flakonas su 10 ml tirpiklio

### **Registruotojas**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Italija

tel. +39 0240700445

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

### **Gamintojas**

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Italija

tel. +39.0331.581111

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.**

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

### **PHELINUN 50 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui**

Kaip visų kitų didelėmis dozėmis vartojamų chemoterapinių vaistų atveju, siekiant apsaugoti sveikatos priežiūros specialistus ir jų aplinką, ruošiant ir tvarkant šį vaistinį preparatą, būtina imtis tam tikrų atsargumo priemonių, atsižvelgiant į pacientui būtinas saugumo sąlygas.

Be įprastinių atsargumo priemonių, kurių reikia imtis siekiant užtikrinti leidžiamų vaistinių preparatų sterilumą, taip pat būtina:

- dėvėti drabužius ilgomis rankovėmis ir prigludusiais rankogaliais, kad tirpalo neužtikštų ant odos;
- dėvėti vienkartinę chirurginę kaukę ir apsauginius akinius;
- aseptiškai nusiplovus rankas, užsidėti vienkartinės pirštines;
- ruošti tirpalą tam skirtoje zonoje;
- ekstravazacijos atveju nutraukti infuziją;
- išmesti ruošiant tirpalą naudotas medžiagas (švirkštus, kompresus, stalo apsaugas, flakoną) į tam skirtas talpyklas;
- sunaikinti užterštas atliekas;

- atsargiai tvarkyti išskyras ir vėmalus.

PHELINUN atsitiktinai patekus ant odos, tą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu.

Vaisto atsitiktinai patekus į akis arba ant gleivinių, gausiai plaukite jas vandeniu.

Reikia stengtis neįkvėpti vaistinio preparato.

Nėščioms moterims reikia vengti tvarkyti citotoksinius vaistinius preparatus.

### Tromboembolinės komplikacijos

Trombozės profilaktiką reikia taikyti ne mažiau kaip 5 pirmus gydymo mėnesius, ypač pacientams, kuriems kyla didesnė trombozės rizika. Sprendimas dėl trombozės profilaktikos priemonių taikymo priimamas išsamiai įvertinus pagrindinius kiekvienam pacientui kylančius pavojus (žr. PCS 4.4 ir 4.8 skyrius).

Pasireiškus tromboembolinėms komplikacijoms, reikia nutraukti gydymą ir pradėti standartinę antikoagulantų terapiją. Antikoagulantų terapija stabilizavus paciento būklę ir suvaldžius tromboembolinio incidento komplikacijas, melfalaną galima naudoti deriniu su lenalidomidu ir prednizonu arba talidomidu ir prednizonu arba galima atnaujinti gydymą deksametazonu, naudojant pirminę dozę, prieš tai įvertinus jo riziką ir naudą. Gydymo melfalanu laikotarpiu pacientas turi tęsti antikoagulantų terapiją.

### Dozavimas

#### Suaugusieji

*Dauginė mieloma, piktybinė limfoma (Hodžkino, ne Hodžkino limfoma), ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) ir ūminė mieloblastinė leukemija (ŪML), kiaušidžių vėžys ir pieno liaukų adenokarcinoma – gydant didelėmis dozėmis*

Dozavimo režimas: viena 100–200 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (maždaug 2,5–5,0 mg/kg kūno svorio) dozė. Dozę galima padalyti į lygias dalis ir sulašinti per 2 ar 3 dienas iš eilės. Po gydymo didesnėmis nei 140 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozėmis, būtina persodinti autologines hemopoezines kamienines ląsteles.

*Piktybinės kraujo ligos prieš alogeninę hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantaciją*

Rekomenduojama dozė yra 140 mg/m<sup>2</sup>, per parą atliekant vieną infuziją, arba 70 mg/m<sup>2</sup> kartą per parą dvi dienas iš eilės.

#### Vaikų populiacija

*Ūminė limfoblastinė ir mieloblastinė leukemija – gydant didelėmis dozėmis*

Dozavimo režimas: viena 100–200 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (maždaug 2,5–5,0 mg/kg kūno svorio) dozė. Dozę galima padalyti į lygias dalis ir sulašinti per 2 ar 3 dienas iš eilės. Po gydymo didesnėmis nei 140 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozėmis, būtina persodinti autologines hemopoezines kamienines ląsteles.

*Vaikų neuroblastoma*

Rekomenduojama dozė, siekiant sustiprinti organizmo atsaką, pasiekiamą taikant įprastinį gydymą, yra viena vienkartinė dozė nuo 100 iki 240 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (kartais lygiomis dalimis išdalijama per 3 dienas iš eilės) kartu su autologinių hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimu. Atliekama tik infuzija arba kartu taikoma spindulinė terapija ir (arba) skiriami kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai.

*Kraujo ligos prieš alogeninę hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantaciją*

Rekomenduojama dozė:

- piktybinės kraujo ligos – 140 mg/m<sup>2</sup>, per parą atliekant vieną infuziją;
- nepiktybinės kraujo ligos: 140 mg/m<sup>2</sup>, per parą atliekant vieną infuziją, arba 70 mg/m<sup>2</sup> kartą per parą dvi dienas iš eilės.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi pacientai*

Rekomendacijų dėl PHELINUN dozės, kurią reikia skirti senyviems pacientams, nėra. Tačiau senyviems pacientams dažnai taikomas gydymas įprastinėmis melfalano dozėmis. Sukaupta nepakankamai patirties, susijusios su senyvų pacientų gydymu didelėmis melfalano dozėmis. Todėl prieš skiriant dideles melfalano dozes senyviems pacientams, reikia įsitikinti, kad paciento fizinė būklė ir organų funkcija tinkamos.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia pakoreguoti vaisto dozavimą (žr. 4.4 skyrių). Esant sutrikusiai inkstų funkcijai, melfalano klirensas, nors jis kintamas, gali sumažėti. Gydymas didelėmis melfalano dozėmis kartu su skubia pagalbine hemopoezinių kamieninių ląstelių terapija buvo sėkmingai taikomas net nuo dializės priklausomiems pacientams, kuriems buvo diagnozuotas galutinės stadijos inkstų nepakankamumas. Į veną lašinant dideles melfalano dozes (100–240 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto), poreikis sumažinti vaisto dozę priklauso nuo inkstų funkcijos sutrikimo lygio, taip pat nuo to, ar atliekama hemopoezinių kamieninių ląstelių reinfuzija, ir nuo terapinio poreikio. Didesnių nei 140 mg/m<sup>2</sup> melfalano dozių negalima leisti, jeigu netaikoma skubi pagalbinė hemopoezinių kamieninių ląstelių terapija.

### PHELINUM tirpalo ruošimas

Pastebėję matomų apgadinimo požymių, nenaudokite šio vaistinio preparato. PHELINUN turi būti ruošiamas žemesnėje kaip 25° C temperatūroje: liofilizuotus miltelius reikia ištirpinti su 10 ml tirpiklio ir nedelsiant energingai papurtyti flakoną, kol susidarys skaidrus tirpalas be matomų dalelių. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nesimato dalelių.

Jeigu koncentratas nesuleidžiamas į greitai tekantį infuzinį tirpalą per injekcijos angą, paruoštą tirpalą prieš vartojimą reikia praskiesti atitinkamu 9 mg/ml (0,9 proc.) natrio chlorido injekcinio tirpalo kiekiu, kad galutinė vaistinio preparato koncentracija būtų 0,45–4,0 mg/ml. PHELINUN koncentratas ir tirpalas stabilus išlieka neilgai, todėl jį reikia ruošti prieš vartojimą. Nuo miltelių ištirpinimo ir gauto tirpalo praskiedimo (0,9 proc.) natrio chlorido 9 mg/ml injekciniu tirpalu iki infuzijos pabaigos turi praėti ne daugiau kaip 1,5 valandos.

PHELINUN nesuderinamas su infuziniais tirpalais, kuriuose yra gliukozės.

Rekomenduojama naudoti tik 9 mg/ml (0,9 proc.) natrio chlorido injekcinį tirpalą.

Jeigu ištirpinus miltelius ar praskiedus tirpalą, jame matytųsi drumzlių arba kristalizacijos požymių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

### Vartojimo metodas

PHELINUM skirtas leisti tik į veną.

PHELINUN lašinant į periferinę veną, gali kilti ekstravazacijos pavojus. Įvykus ekstravazacijai, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir lašinti vaistą per centrinės venos infuzinę sistemą.

Rekomenduojama koncentrato (5 mg/ml) pavidalu PHELINUN iš lėto per jungtį suleisti į greitai tekantį infuzinį tirpalą.

Jeigu lašinamos didelės PHELINUN dozės ir kartu atliekama arba neatliekama transplantacija, siekiant išvengti ekstravazacijos, rekomenduojama praskiestą vaistą lašinti per centrinės venos infuzinę sistemą. Jeigu lėtas koncentrato (5 mg/ml) suleidimas į greitai tekantį infuzinį tirpalą netinka, PHELINUN galima lašinti į veną, jį dar labiau praskiedus su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekciniu tirpalu, kaip lėtai tekantį tirpalą infuziniame maišelyje.

Infuziniame tirpale dar labiau praskiesto PHELINUN stabilumas yra mažesnis ir, temperatūrai kylant, skilimo greitis sparčiai didėja.

Infuziją rekomenduojama atlikti esant žemesnei nei 25 °C temperatūrai.



### Atliekų tvarkymas

Nesuvartojus tirpalo per 1,5 valandos, jį reikia išmesti laikantis standartinių citotoksinių vaistinių preparatų ruošimo ir atliekų tvarkymo gairių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis citotoksiniams vaistiniams preparatams taikomų vietinių reikalavimų.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### PHELINUN 200 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui melfalanas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra PHELINUN ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš vartojant PHELINUN
3. Kaip vartoti PHELINUN
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PHELINUN
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra PHELINUN ir kam jis vartojamas?

PHELINUN sudėtyje yra veikliosios medžiagos melfalano, kuris priskiriamas prie vadinamųjų citotoksinių (dar vadinamų chemoterapiniais) vaistų; jis veikia mažindamas tam tikrų ląstelių skaičių.

PHELINUN gali būti skiriamas vienas arba kartu su kitais vaistais arba viso kūno švitinimu (spinduliniu gydymu), gydant:

- įvairių rūšių kaulų čiulpų vėžį: dauginę mielomą, ūminę limfoblastinę leukemiją (dar vadinamą ūmine limfocitine leukemija [ŪLL]) ir ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML);
- piktybinę limfomą (Hodžkino limfomą ir ne Hodžkino limfomą) – vėžį, kuris pažeidžia tam tikrų rūšių baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas limfocitais (ląsteles, kurios kovoja su infekcijomis);
- neuroblastomą – tam tikros rūšies vėžį, kuris susiformuoja iš organizme esančių pakitusių nervų ląstelių);
- pažengusios stadijos kiaušidžių vėžį,
- pažengusios stadijos krūtų vėžį.

Taip pat kartu su kitais citotoksinais vaistais PHELINUN vartojamas kaip paruošiamasis vaistas **prieš kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją**, gydant suaugusiųjų kraujo vėžį ir vaikų kraujo vėžį bei nevėžinius sutrikimus.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant PHELINUN

Jei kiltų abejonių, nedvejodami kreipkitės patarimo į gydytoją.

##### Jums negalima leisti PHELINUN:

- jeigu yra alergija melfalanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia (taikoma tik gydymui prieš kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją) arba žindote.

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu Jums numatoma taikyti gydymą melfalanu, Jūsų kraujo rodikliai bus atidžiai stebimi, nes šis vaistas turi stiprų citotoksinį poveikį, dėl kurio kraujyje labai sumažėja kraujo ląstelių.

Prieš pradėdant gydymą melfalanu, pasakykite gydytojui, jeigu Jums aktualus bent vienas iš šių teiginių:

- Jums neseniai taikyta spindulinė terapija arba Jūs vartojote vaistų nuo vėžio (dėl jų poveikio dažnai sumažėja kraujo ląstelių kiekiai);
- Jums pasireiškia infekcijos požymių (karščiavimas, šaltkrėtis ir pan.). Gydamas melfalanu, gydytojas gali išrašyti Jums tokių vaistų, kaip antibiotikai, priešgrybeliniai ar antivirusiniai vaistai, kad būtų išvengta infekcijų. Jūsų gydytojas taip pat gali apsvarstyti galimybę skirti Jums kraujo preparatų (pvz., raudonųjų kraujo ląstelių ir plokštelių [trombocitų]);
- Jūs ketinate skiepytis arba neseniai pasiskiepijote. Tai yra svarbu dėl to, kad gydymo melfalanu laikotarpiu pasiskiepijus kai kuriomis gyvomis susilpnintomis vakcinomis (pvz., nuo poliomielitito, tymų, infekcinio parotito ir raudonukės), galima susirgti atitinkama infekcija;
- Jums diagnozuoti inkstų funkcijos sutrikimai arba inkstų nepakankamumas (Jūsų inkstai nepakankamai gerai funkcionuoja). Šiuo atveju PHELINUN dozė turi būti sumažinta;
- kažkada vienoje iš Jūsų venų buvo susidaręs trombas (trombozė). Melfalaną vartojant kartu su lenalidomidu ir prednizonu ar talidomidu arba deksametazonu, gali padidėti trombozės susidarymo rizika. Gydytojas gali nuspręsti skirti Jums tam tikrą vaistą, kad taip nenutiktų.

Gydant melfalanu, rekomenduojama vartoti daug skysčių ir taikyti forsuotą diurezę (į veną lašinti didelius kiekius skysčių).

### **Vaikams ir paaugliams**

Vaikams ir paaugliams gali kilti didesnė sunkių kvėpavimo ir virškinimo trakto komplikacijų rizika. Pasireiškus kvėpavimo arba virškinimo trakto sutrikimams, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui.

Ūmine mieloidine leukemija sergantiems vyresniems nei 12 metų paaugliams melfalano negalima skirti kaip prieš kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją vartojamo paruošiamojo vaisto.

Melfalano, kaip prieš kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją vartojamo paruošiamojo vaisto, saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 2 metų vaikams gydant ūminę mieloidinę leukemiją ir ūminę limfoblastinę leukemiją, neiširti.

### **Kiti vaistai ir PHELINUN**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Visų pirma pasakykite savo gydytojui ar slaugytojui, jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų:

- kitų citotoksinių (chemoterapinių) vaistų;
- vakciną – arba neseniai skiepijotės (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“), nes galite susirgti plačiai paplitusiomis ligomis, kurios Jums gali būti mirtinos;
- nalidikso rūgštį (antibiotiką, kuriuo gydomos šlapimo takų infekcijos). Vartojamas kartu su melfalanu, vaikams šis vaistas gali sukelti hemoraginę enterokolitą su mirtina baigtimi;
- busulfaną (juo gydomas tam tikrų rūšių vėžys). Remiantis gautais pranešimais, praėjus mažiau nei 24 valandoms po paskutinės busulfano dozės išgėrimo vaikams suleistas melfalanas gali paskatinti toksinio poveikio atsiradimą.

Gauta pranešimų apie sutrikusios inkstų funkcijos atvejus, kai ciklosporinas buvo vartojamas siekiant išvengti transplantato prieš šeimininką ligos po kamieninių kraujo ląstelių transplantacijos.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš lašinant šį vaistą Jums į veną, pasitarkite su gydytoju.

### Nėštumas

Kamieninių kraujo ląstelių negalima persodinti nėščioms moterims. Esant kitoms indikacijoms, nėštumo metu gydymas melfalanu nerekomenduojamas, nes jis gali negrįžtamai pakenkti vaisiui.

Jeigu Jūs jau esate nėščia, svarbu, kad apie tai pasikalbėtumėte su savo gydytoju, prieš Jums suleidžiant melfalaną.

Jūs ir gydytojas turėsite apsvarstyti gydymo melfalanu riziką ir naudą Jums ir Jūsų kūdikiui.

Kol Jums arba Jūsų partneriui taikomas gydymas melfalanu ir dar 6 mėnesius po gydymo Jūs turite naudoti tinkamas kontracepcijos priemones, kad išvengtumėte nėštumo.

### Žindymas

Nežinoma, ar melfalanas išsiskiria į motinos pieną. Gydymo PHELINUN laikotarpiu žindyti negalima.

### Vaisingumas

Melfalanas gali pakenkti kiaušidėms ir spermai, o tai gali sukelti nevaisingumą (lemti negalėjamą susilaukti kūdikių).

Moterims gali sustoti ovuliacija, dėl to gali išnykti menstruacijos (išsivystyti amenoreja). Remiantis tyrimų su gyvūnais rezultatais, vyrams spermoje gali sumažėti gyvybingų spermatozoidų kiekis arba jų gali nebeklikti. Todėl vyrams rekomenduojama prieš gydymą pasikonsultuoti dėl galimybės išsaugoti spermos ateičiai.

### Vyrų ir moterų kontracepcija

Gydymo laikotarpiu ir iki 6 mėnesių nuo jo pabaigos vyrams ir moterims, kuriems taikomas gydymas melfalanu, rekomenduojama naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas gali sukelti pykinimą ir vėmimą, o tai gali pakenkti Jūsų gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus. Šios vaisto sudėtyje taip pat yra alkoholio, kuris veikiausiai turės poveikį vaikams ir paaugliams (toliau pateikta išsamesnė informacija).

### **PHELINUN sudėtyje yra etanolio (alkoholio)**

Kiekviename šio vaisto tirpiklio flakone yra 1,6 g alkoholio (etanolio), o tai atitinka 42 mg/ml (0,42 % masės pagal tūrį) koncentraciją. Alkoholio kiekis šio vaisto tirpiklio flakone atitinka 40 ml alaus arba 17 ml vyno.

### *Suaugusieji*

Šiame vaiste esantis alkoholio kiekis veikiausiai neturės jokio poveikio suaugusiesiems.

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį. Jeigu vartojate kitų vaistų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Taip pat perskaitykite anksčiau skyriuje „Nėštumas“ pateiktą informaciją.

Jeigu esate priklausomi nuo alkoholio, prieš vartodami šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### *Vaikai ir paaugliai*

Tikėtina, kad šio vaisto sudėtyje esantis alkoholis turės poveikį vaikams ir paaugliams. Tai gali sukelti mieguistumą ir elgesio pokyčius. Taip pat tai gali pakenkti gebėjimui sutelkti dėmesį ir užsiimti fizine veikla. Jeigu sergate epilepsija arba Jums yra kepenų funkcijos sutrikimų, prieš vartodami šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį. Jeigu vartojate kitų vaistų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Taip pat perskaitykite anksčiau skyriuje „Nėštumas“ pateiktą informaciją.

Jeigu esate priklausomi nuo alkoholio, prieš vartodami šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

**PHELINUN sudėtyje yra propilenglikolio.**

Dešimtyje šio vaisto tirpiklio mililitrų (40 ml) yra 24,9 g propilenglikolio, o tai atitinka 0,62 g/ml koncentraciją.

Jeigu Jūsų vaikas yra jaunesnis nei 5 metų, prieš vartojant šio vaisto pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, ypač jeigu vaikas vartoja kito vaisto, kurio sudėtyje yra propilenglikolio arba alkoholio.

Jeigu esate nėščia arba žindote, nevartokite šio vaisto, nebent jį rekomendavo gydytojas. Taip pat perskaitykite anksčiau skyriuje „Nėštumas“ pateiktą informaciją.

Jeigu sergate kepenų arba inkstų liga, nevartokite šio vaisto, nebent jį rekomendavo gydytojas. Vartojant šį vaistą gydytojas gali papildomai patikrinti Jūsų sveikatą.

Šio vaisto sudėtyje esantis propilenglikolis gali sukelti tokį pat poveikį, kaip alkoholio gėrimas, ir didina šalutinio poveikio tikimybę.

Vartokite šį vaistą tik rekomendavus gydytojui. Vartojant šį vaistą Jūsų gydytojas gali papildomai patikrinti Jūsų sveikatą.

**PHELINUN sudėtyje yra natrio.**

Kiekviename šio vaisto flakone yra 62,52 mg natrio (valgomosios druskos pagrindinė sudedamoji dalis). Tai atitinka 3 % suaugusiesiems rekomenduojamos didžiausios natrio paros normos.

**3. Kaip PHELINUN suleidžiamas**

Visada PHELINUN Jums į veną lašins sveikatos priežiūros specialistas, turintis gydymo vaistais nuo vėžio arba kamieninių ląstelių transplantacijos patirties.

Gydytojas apskaičiuos PHELINUN dozę pagal Jūsų kūno paviršiaus plotą arba svorį, taip pat atsižvelgdamas į ligą, kuria sergate, ir į tai, ar gerai funkcionuoja Jūsų inkstai.

Kai PHELINUN skiriamas taikant gydymą prieš kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją, jis visada skiriamas kartu su kitais vaistais.

**Vartojimas suaugusiesiems**

Rekomenduojama dozė svyruoja nuo 100 iki 200 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto. Dozę galima padalyti į lygias dalis ir sulašinti per 2 ar 3 dienas iš eilės.

**Vartojimas vaikų populiacijoje**

Dozavimo režimas: viena 100–240 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozė. Dozę galima padalyti į lygias dalis ir sulašinti per 2 ar 3 dienas iš eilės.

**Vartojimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi**

Paprastai skiriama mažesnė dozė, atsižvelgiant į inkstų funkcijos sutrikimo sunkumą.

**Vaisto lašinimas į veną**

PHELINUN bus lašinamas Jums į veną (bus atliekama jo infuzija).

Jeigu PHELINUN būtų atsitiktinai sulašinta ne į veną, o į aplinkinius audinius, arba jeigu jo ištekėtų iš venos į aplinkinius audinius, PHELINUN infuziją reikia nedelsiant nutraukti, nes šis vaistas gali smarkiai pažeisti audinius. Paprastai tai sukelia skausmą, pvz., gėlimą ir deginimą. Jeigu pacientas negali išreikšti, kad jaučia skausmą, reikia stebėti, ar neatsirado kitų požymių, pvz., paraudimas arba patinimas injekcijos vietoje.

**Ką daryti pavartojus per didelę PHELINUN dozę?**

Jeigu manote, kad Jums sulašinta per didelė vaisto dozė arba vaisto dozė buvo praleista, pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

##### **Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10):**

- transplantato prieš šeiminingą ligą po kamieninių kraujo ląstelių transplantacijos (kai persodintos ląstelės „atakuoja“ paciento kūną – tai gali kelti grėsmę gyvybei);
- kraujotakoje esančių ląstelių ir trombocitų kiekio sumažėjimas, dėl kurio gali išsivystyti anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius), kraujavimo sutrikimai, hematoma (išsiliejęs kraujas susitelkęs vienoje vietoje);
- alopecija (plaukų slinkimas) – vartojant dideles dozes.

##### **Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10):**

- infekcijos, kartais sunkios ir pavojingos gyvybei;
- kraujavimas iš virškinimo trakto;
- pykinimas;
- vėmimas;
- viduriavimas;
- uždegimas burnos ertmėje ir aplink burną (stomatitas);
- dviejų arba daugiau organų sistemų funkcijos sutrikimas, kuris gali sukelti nemalonius pojūčius ir kelti grėsmę gyvybei;
- karščiavimas, šaltkrėtis;
- menstruacijų nebuvimas (amenorėja);
- moterų reprodukcinės funkcijos sutrikimai, kurie gali sutrikdyti kiaušidžių funkciją ir sukelti ankstyvą menopauzę;
- vyrams – spermatozoidų nebuvimas spermoje (azoospermija),
- alopecija (plaukų slinkimas) – vartojant įprastas dozes.

##### **Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100):**

- sepsinis šokas;
- vėžio progresavimas, recidyvas arba atsinaujinimas, naujo vėžio atsiradimas;
- leukemija, mielodisplazinis sindromas (tam tikros formos kraujo vėžys);
- kvėpavimo sutrikimai: kvėpavimo nepakankamumas, dusulys (ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas), plaučių uždegimas (pneumonitas, idiopatinė pneumonija), plaučių audinių sustorėjimas (intersticinė plaučių liga, plaučių fibrozė), kraujavimas plaučiuose;
- trombų susidarymas smulkiose kraujagyslėse visame kūne, dėl kurio pažeidžiamos galvos smegenys, inkstai ir širdis;
- kraujavimas galvos smegenyse;
- kepenų sutrikimai: toksinis kepenų pažeidimas, kepenų venos užsikimšimas;
- odos sutrikimai: odos paraudimas su smulkiais susiliejančiais spuogeliais (makulopapulinis išbėrimas);
- inkstų pažeidimas (ūminis inkstų pažeidimas, nefrozinis sindromas), sutrikusi kepenų funkcija.

##### **Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 1 000):**

- sunkios ir kai kuriais atvejais mirtinos alerginės reakcijos, kurios gali pasireikšti dilgėline, edema, odos išbėrimu, sąmonės praradimu, pasunkėjusiu kvėpavimu, sumažėjusiu kraujospūdžiu, širdies nepakankamu ir mirtimi;

- kolapsas (dėl širdies sustojimo);
- niežėjimas;
- kepenų funkcijos sutrikimai, dėl kurių gali pakisti kraujo rodikliai ar kurie gali sukelti geltą (akių baltymų ir odos pageltimą);
- liga, dėl kurios raudonosios kraujo ląstelės suyra pernelyg anksti – pacientas gali jausti stiprų nuovargį, dusulį ir svaigulį, taip pat gali pasireikšti galvos skausmas, pagelsti oda ir akys.

**Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):**

- širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai: širdies gebėjimo išvarinėti kraują pakitimai ir sutrikimai, kurie gali sukelti skysčių kaupimąsi, dusulį, nuovargį (kardiomiopatiją dėl širdies nepakankamumo) ir aplink širdį esančių audinių uždegimą (perikardo efuziją);
- padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijose;
- šlapimo pūslės uždegimas ir kraujas šlapime;
- sunkios uždegiminės ir imunologinės komplikacijos (hemofagocitinė limfocitocitozė);
- sunkus odos pažeidimas (pvz., opos, pūslės, pleiskanojimas, sunkiais atvejais – lupimasis), kuris gali apimti visą kūno paviršių ir kelti grėsmę gyvybei (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje;
- kraujavimas;
- trombų susidarymas giliosiose venose, ypač kojų (giliųjų venų trombozė), ir plaučių arterijos užakimas (plaučių embolija).

Sunkia kraujo liga sergantiems pacientams gali pasireikšti karščio bangos arba dilgčiojimas.

Vaikams ir paaugliams gali kilti didesnė sunkių kvėpavimo ir virškinimo trakto komplikacijų rizika.

Pastebėję šiame lapelyje nenurodytus šalutinio poveikio reiškinius arba jeigu kuris nors šalutinio poveikis reiškinyms išsivystytų į rimtą nepageidaujamą reakciją, pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti PHELINUN**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Negalima šaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**PHELINUN sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra melfalanas. Kiekviename miltelių flakone yra 200 mg melfalano (melfalano hidrochlorido pavidalu). Miltelius ištirpinus 40 ml tirpiklio, galutinė tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

- Pagalbinės medžiagos:  
Milteliai: vandenilio chlorido rūgštis ir povidonas.  
Tirpiklis: injekcinis vanduo, propilenglikolis, etanolis ir natrio citratas (žr. 2 skyrių).

### **PHELINUN išvaizda ir kiekis pakuotėje**

PHELINUN – tai milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui.

Milteliai tiekiami skaidraus stiklo flakone su baltais arba gelsvais milteliais arba miltelių gumulėliu.

Tirpiklis yra bespalvis, skaidrus tirpalas, tiekiamas skaidraus stiklo flakone.

Kiekvienoje PHELINUN pakuotėje yra vienas flakonas su 200 mg miltelių (melfalano) ir vienas flakonas su 40 ml tirpiklio

### **Registruotojas**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Italija

tel. +39 0240700445

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

### **Gamintojas**

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Italija

tel. +39.0331.581111

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.**

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

### **PHELINUN 200 mg milteliai ir tirpiklis infuzinio tirpalo koncentratui**

Kaip visų kitų didelėmis dozėmis vartojamų chemoterapinių vaistų atveju, siekiant apsaugoti sveikatos priežiūros specialistus ir jų aplinką, ruošiant ir tvarkant šį vaistinį preparatą, būtina imtis tam tikrų atsargumo priemonių, atsižvelgiant į pacientui būtinas saugumo sąlygas.

Be įprastinių atsargumo priemonių, kurių reikia imtis siekiant užtikrinti leidžiamų vaistinių preparatų sterilumą, taip pat būtina:

- dėvėti drabužius ilgomis rankovėmis ir prigludusiais rankogaliais, kad tirpalo neužtikštų ant odos;
- dėvėti vienkartinę chirurginę kaukę ir apsauginius akinius;
- aseptiškai nusiplovus rankas, užsidėti vienkartinę pirštines;
- ruošti tirpalą tam skirtoje zonoje;
- ekstravazacijos atveju nutraukti infuziją;
- išmesti ruošiant tirpalą naudotas medžiagas (švirkštus, kompresus, stalo apsaugas, flakoną) į tam skirtas talpyklas;



- sunaikinti užterštas atliekas;
- atsargiai tvarkyti išskyras ir vėmalus.

PHELINUN atsitiktinai patekus ant odos, tą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu.

Vaisto atsitiktinai patekus į akis arba ant gleivinių, gausiai plaukite jas vandeniu.

Reikia stengtis neįkvėpti vaistinio preparato.

Nėščioms moterims reikia vengti tvarkyti citotoksinius vaistinius preparatus.

#### Tromboembolinės komplikacijos

Trombozės profilaktiką reikia taikyti ne mažiau kaip 5 pirmus gydymo mėnesius, ypač pacientams, kuriems kyla didesnė trombozės rizika. Sprendimas dėl trombozės profilaktikos priemonių taikymo priimamas išsamiai įvertinus pagrindinius kiekvienam pacientui kylančius pavojus (žr. PCS 4.4 ir 4.8 skyrius).

Pasireiškus tromboembolinėms komplikacijoms, reikia nutraukti gydymą ir pradėti standartinę antikoagulantų terapiją. Antikoagulantų terapija stabilizavus paciento būklę ir suvaldžius tromboembolinio incidento komplikacijas, melfalaną galima naudoti deriniu su lenalidomidu ir prednizonu arba talidomidu ir prednizonu arba galima atnaujinti gydymą deksametazonu, naudojant pirminę dozę, prieš tai įvertinus jo riziką ir naudą. Gydymo melfalanu laikotarpiu pacientas turi tęsti antikoagulantų terapiją.

#### Dozavimas

##### Suaugusieji

*Dauginė mieloma, piktybinė limfoma (Hodžkino, ne Hodžkino limfoma), ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) ir ūminė mieloblastinė leukemija (ŪML), kiaušidžių vėžys ir pieno liaukų adenokarcinoma – gydant didelėmis dozėmis*

Dozavimo režimas: viena 100–200 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (maždaug 2,5–5,0 mg/kg kūno svorio) dozė. Dozę galima padalyti į lygias dalis ir sulašinti per 2 ar 3 dienas iš eilės. Po gydymo didesnėmis nei 140 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozėmis, būtina persodinti autologines hemopoezines kamienines ląsteles.

*Piktybinės kraujo ligos prieš alogeninę hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantaciją*

Rekomenduojama dozė yra 140 mg/m<sup>2</sup>, per parą atliekant vieną infuziją, arba 70 mg/m<sup>2</sup> kartą per parą dvi dienas iš eilės.

##### Vaikų populiacija

*Ūminė limfoblastinė ir mieloblastinė leukemija – gydant didelėmis dozėmis*

Dozavimo režimas: viena 100–200 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (maždaug 2,5–5,0 mg/kg kūno svorio) dozė. Dozę galima padalyti į lygias dalis ir sulašinti per 2 ar 3 dienas iš eilės. Po gydymo didesnėmis nei 140 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozėmis, būtina persodinti autologines hemopoezines kamienines ląsteles.

*Vaikų neuroblastoma*

Rekomenduojama dozė, siekiant sustiprinti organizmo atsaką, pasiekiamą taikant įprastinį gydymą, yra viena vienkartinė dozė nuo 100 iki 240 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (kartais lygiomis dalimis išdalijama per 3 dienas iš eilės) kartu su autologinių hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimu. Atliekama tik infuzija arba kartu taikoma spindulinė terapija ir (arba) skiriami kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai.

*Kraujo ligos prieš alogeninę hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantaciją*

Rekomenduojama dozė:

- piktybinės kraujo ligos – 140 mg/m<sup>2</sup>, per parą atliekant vieną infuziją;
- nepiktybinės kraujo ligos: 140 mg/m<sup>2</sup>, per parą atliekant vieną infuziją, arba 70 mg/m<sup>2</sup> kartą per parą dvi dienas iš eilės.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi pacientai*

Rekomendacijų dėl PHELINUN dozės, kurią reikia skirti senyviems pacientams, nėra. Tačiau senyviems pacientams dažnai taikomas gydymas įprastinėmis melfalano dozėmis. Sukaupta nepakankamai patirties, susijusios su senyvų pacientų gydymu didelėmis melfalano dozėmis. Todėl prieš skiriant dideles melfalano dozes senyviems pacientams, reikia įsitikinti, kad paciento fizinė būklė ir organų funkcija tinkamos.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia pakoreguoti vaisto dozavimą (žr. 4.4 skyrių). Esant sutrikusiai inkstų funkcijai, melfalano klirensas, nors jis kintamas, gali sumažėti. Gydymas didelėmis melfalano dozėmis kartu su skubia pagalbine hemopoezinių kamieninių ląstelių terapija buvo sėkmingai taikomas net nuo dializės priklausomiems pacientams, kuriems buvo diagnozuotas galutinės stadijos inkstų nepakankamumas. Į veną lašinant dideles melfalano dozes (100–240 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto), poreikis sumažinti vaisto dozę priklauso nuo inkstų funkcijos sutrikimo lygio, taip pat nuo to, ar atliekama hemopoezinių kamieninių ląstelių reinfuzija, ir nuo terapinio poreikio. Didesnių nei 140 mg/m<sup>2</sup> melfalano dozių negalima leisti, jeigu netaikoma skubi pagalbinė hemopoezinių kamieninių ląstelių terapija.

## PHELINUM tirpalo ruošimas

Pastebėję matomų apgadinimo požymių, nenaudokite šio vaistinio preparato. PHELINUN turi būti ruošiamas žemesnėje kaip 25° C temperatūroje: liofilizuotus miltelius reikia ištirpinti su 40 ml tirpiklio ir nedelsiant energingai papurtyti flakoną, kol susidarys skaidrus tirpalas be matomų dalelių. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nesimato dalelių.

Jeigu koncentratas nesuleidžiamas į greitai tekančią infuzinį tirpalą per injekcijos angą, paruoštą tirpalą prieš vartojimą reikia praskiesti atitinkamu 9 mg/ml (0,9 proc.) natrio chlorido injekcinio tirpalo kiekiu, kad galutinė vaistinio preparato koncentracija būtų 0,45–4,0 mg/ml. PHELINUN koncentratas ir tirpalas stabilus išlieka neilgai, todėl jį reikia ruošti prieš vartojimą. Nuo miltelių ištirpinimo ir gauto tirpalo praskiedimo (0,9 proc.) natrio chlorido 9 mg/ml injekciniu tirpalu iki infuzijos pabaigos turi praeiti ne daugiau kaip 1,5 valandos.

PHELINUN nesuderinamas su infuziniais tirpalais, kuriuose yra gliukozės.

Rekomenduojama naudoti tik 9 mg/ml (0,9 proc.) natrio chlorido injekcinį tirpalą.

Jeigu ištirpinus miltelius ar praskiedus tirpalą, jame matytųsi drumzlių arba kristalizacijos požymių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

## Vartojimo metodas

PHELINUM skirtas leisti tik į veną.

PHELINUN lašinant į periferinę veną, gali kilti ekstravazacijos pavojus. Įvykus ekstravazacijai, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir lašinti vaistą per centrinės venos infuzinę sistemą.

Rekomenduojama koncentrato (5 mg/ml) pavidalu PHELINUN iš lėto per jungtį suleisti į greitai tekančią infuzinį tirpalą.

Jeigu lašinamos didelės PHELINUN dozės ir kartu atliekama arba neatliekama transplantacija, siekiant išvengti ekstravazacijos, rekomenduojama praskiestą vaistą lašinti per centrinės venos infuzinę sistemą. Jeigu lėtas koncentrato (5 mg/ml) suleidimas į greitai tekančią infuzinį tirpalą netinka, PHELINUN galima lašinti į veną, jį dar labiau praskiedus su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekciniu tirpalu, kaip lėtai tekančią tirpalą infuziniame maišelyje. Infuziniame tirpale dar labiau praskiesto PHELINUN stabilumas yra mažesnis ir, temperatūrai kylant, skilimo greitis sparčiai didėja. Infuziją rekomenduojama atlikti esant žemesnei nei 25 °C temperatūrai.

### Atliekų tvarkymas

Nesuvartojus tirpalo per 1,5 valandos, jį reikia išmesti laikantis standartinių citotoksinių vaistinių preparatų ruošimo ir atliekų tvarkymo gairių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis citotoksiniams vaistiniams preparatams taikomų vietinių reikalavimų.