

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

PHELINUN 50 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão  
PHELINUN 200 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### PHELINUN 50 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 50 mg de melfalano (na forma de cloridrato de melfalano).

Após reconstituição com 10 ml de solvente, a concentração final da solução é de 5 mg/ml.

### Excipientes com efeito conhecido

Quando reconstituído, um frasco para injetáveis contém 0,68 mmol (15,63 mg) de sódio, 400 mg de etanol e 6,2 g de propilenoglicol.

### PHELINUN 200 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 200 mg de melfalano (na forma de cloridrato de melfalano).

Após reconstituição com 40 ml de solvente, a concentração final da solução é de 5 mg/ml.

### Excipientes com efeito conhecido

Quando reconstituído, um frasco para injetáveis contém 2,72 mmol (62,52 mg) de sódio, 1,6 g de etanol e 24,9 g de propilenoglicol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Pó: pó ou aglomerado liofilizado branco a amarelo pálido.

Solvente: solução líquida incolor límpida.

O pH da solução reconstituída situa-se entre 6,0 e 7,0 e a osmolalidade é de 75 mOsmol/kg.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

PHELINUN em dose elevada, utilizado isoladamente ou em associação com outros medicamentos citotóxicos e/ou irradiação corporal total, está indicado no tratamento de:

- mieloma múltiplo,
- linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin),
- leucemia linfoblástica e mieloblástica aguda,
- neuroblastoma infantil,
- cancro dos ovários,
- adenocarcinoma mamário.

PHELINUN, em associação com outros medicamentos citotóxicos, está indicado como tratamento de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) antes do transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (TCEH-alo) em doenças hematológicas malignas em adultos.

PHELINUN, em associação com outros medicamentos citotóxicos, está indicado como regime de condicionamento antes do transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas em doenças hematológicas na população pediátrica, como:

- Tratamento de condicionamento mieloablativo (CMA) no caso de doenças hematológicas malignas
- Tratamento de RIC no caso de doenças hematológicas não malignas.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

A administração de PHELINUN tem de ser supervisionada por um médico com experiência na utilização de medicamentos quimioterapêuticos e no tratamento de condicionamento antes de um transplante de células estaminais hematopoiéticas.

### Complicações tromboembólicas

Deve ser administrada trombopprofilaxia durante, pelo menos, os primeiros 5 meses do tratamento, em particular em doentes com maior risco de trombose. Deve ser tomada uma decisão sobre a implementação de medidas profiláticas antitrombóticas após uma avaliação meticulosa dos riscos subjacentes para cada doente individualmente (ver secções 4.4 e 4.8).

Caso ocorram complicações tromboembólicas no doente, é necessário suspender o tratamento e iniciar terapêutica anticoagulante padrão. Assim que o doente estiver estabilizado com a terapêutica anticoagulante e as complicações do incidente tromboembólico estejam controladas, o melfalano pode ser utilizado em associação com lenalidomida e prednisona, ou a talidomida e prednisona ou dexametasona podem ser reiniciadas na dose original, dependente da avaliação dos riscos e benefícios. O doente tem de continuar a terapêutica anticoagulante durante o tratamento com melfalano.

### Posologia

#### Adultos

*Mieloma múltiplo, linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin), leucemia linfoblástica e mieloblástica aguda (LLA e LMA), cancro dos ovários e adenocarcinoma mamário, em dose elevada*  
O regime posológico é o seguinte: uma dose entre 100 e 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (aproximadamente 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). A dose pode ser dividida equitativamente por 2 ou 3 dias consecutivos. É necessário um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas após doses superiores a 140 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal.

*Doenças hematológicas malignas antes de transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas*  
A dose recomendada é de 140 mg/m<sup>2</sup> como perfusão única diária ou de 70 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia em dois dias consecutivos.

#### População pediátrica

*Leucemia linfoblástica e mieloblástica aguda, em dose elevada*

O regime posológico é o seguinte: uma dose entre 100 e 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (aproximadamente 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). A dose pode ser dividida equitativamente por 2 ou 3 dias consecutivos. É necessário um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas após doses superiores a 140 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal.

*Neuroblastoma infantil*

A dose recomendada para consolidar a resposta obtida com um tratamento convencional é uma dose única entre 100 mg/m<sup>2</sup> e 240 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (por vezes dividida equitativamente por 3 dias consecutivos) em conjunto com um transplante autólogo de células estaminais

hematopoiéticas. A perfusão é utilizada isoladamente ou em associação com radioterapia e/ou outros medicamentos citotóxicos.

#### *Doenças hematológicas antes de transplante alogênico de células estaminais hematopoiéticas*

A dose recomendada é a seguinte:

- Doenças hematológicas malignas: 140 mg/m<sup>2</sup> como perfusão única diária;
- Doenças hematológicas não malignas: 140 mg/m<sup>2</sup> como perfusão única diária ou 70 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia durante dois dias consecutivos.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não existem recomendações de dose para a administração de PHELINUN a idosos.

No entanto, nos idosos, são aplicadas frequentemente as doses convencionais de melfalano.

A experiência na utilização de doses elevadas de melfalano em doentes idosos é limitada. É necessária atenção no sentido de assegurar que o estado de desempenho e a função orgânica são adequados antes da utilização de doses elevadas de melfalano em doentes idosos.

##### *Compromisso renal*

A posologia deve ser ajustada nos doentes com compromisso renal (ver secção 4.4).

A depuração do melfalano, apesar de variável, pode estar reduzida em situações de insuficiência renal.

O melfalano em dose elevada com tratamento de resgate de células estaminais hematopoiéticas tem sido utilizado com êxito mesmo em doentes dependentes de diálise com compromisso renal terminal.

Para doses por via intravenosa elevadas de melfalano (100 a 240 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal), a necessidade de redução da dose depende do grau de insuficiência renal, da eventual reperfusão de células estaminais hematopoiéticas e da necessidade terapêutica. A injeção de melfalano não deve ser administrada sem tratamento de resgate de células estaminais hematopoiéticas acima de 140 mg/m<sup>2</sup>.

#### Modo de administração

PHELINUN destina-se apenas a utilização por via intravenosa.

Pode observar-se risco de extravasamento quando PHELINUN é administrado por via intravenosa periférica. Em caso de extravasamento, a administração deve ser interrompida imediatamente e deve ser utilizado um cateter venoso central.

No caso da administração de PHELINUN em dose elevada, com ou sem transplante, recomenda-se a administração do medicamento diluído através de um cateter venoso central, para evitar o extravasamento.

Recomenda-se que PHELINUN, na forma concentrada (5 mg/ml), seja injetado lentamente na porta de uma solução de perfusão rápida.

Caso não seja apropriada a injeção lenta do concentrado (5 mg/ml) numa solução de perfusão rápida, PHELINUN pode ser administrado ainda mais diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) numa solução de «perfusão lenta» num saco de perfusão. O tempo total entre a preparação da solução e o fim da perfusão não deve exceder 1 hora e 30 minutos. Quando é ainda mais diluído numa solução para perfusão, PHELINUN tem uma estabilidade reduzida e a sua taxa de degradação aumenta rapidamente com o aumento da temperatura.

Recomenda-se a realização da perfusão a uma temperatura inferior a 25 °C.

#### *Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento*

A preparação de soluções citotóxicas injetáveis tem de ser realizada por profissionais de saúde qualificados e com conhecimento sobre o manuseamento de agentes alquilantes, em condições que garantam a proteção do ambiente e a segurança do profissional de saúde.

PHELINUN deve ser preparado para utilização numa área especificamente dedicada à preparação. Os profissionais de saúde têm de dispor de equipamento adequado, que inclua vestuário de mangas compridas, proteção facial, toucas de proteção, óculos de proteção, luvas estéreis descartáveis, escudos de proteção da bancada de trabalho, recipientes e sacos para recolha de resíduos. Qualquer recipiente

partido deve ser tratado empregando as mesmas precauções e considerado como resíduo contaminado. As excreções e os vômitos têm de ser manuseados com cuidado. As funcionárias grávidas devem ser alertadas e evitar o manuseamento de PHELINUN.

Caso o PHELINUN entre acidentalmente em contacto com a pele, esta tem de ser bem lavada de imediato com sabão e água.

Em caso de contacto acidental com os olhos ou as membranas mucosas, lavar abundantemente com água.

Deve evitar-se a inalação do medicamento.

Os restos do medicamento, bem como todos os materiais que tenham sido utilizados para a reconstituição e administração, têm de ser eliminados de acordo com os procedimentos normalizados aplicáveis a medicamentos citotóxicos, tendo em conta os requisitos locais relacionados com a eliminação de resíduos perigosos.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez (apenas relativamente ao tratamento antes do TCEH) e amamentação (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O melfalano pode causar lesões tecidulares locais. Em caso de extravasamento, não deve ser administrado por injeção direta numa veia periférica (ver secção 4.2).

PHELINUN deve ser utilizado com precaução em doentes que receberam recentemente radioterapia ou quimioterapia, tendo em conta o aumento da toxicidade para a medula óssea.

A doença veno-oclusiva hepática constitui uma complicação importante que pode ocorrer durante o tratamento com o melfalano.

Os doentes que tenham recebido previamente radioterapia igual ou superior a três ciclos de quimioterapia ou transplante de células progenitoras podem ter um risco acrescido (ver secção 4.8).

#### Monitorização

Como o melfalano é um agente mielossupressor potente, é essencial prestar especial atenção à monitorização das contagens sanguíneas para evitar a possibilidade de mielossupressão excessiva e o risco de aplasia da medula óssea irreversível ou de insuficiência medular irreversível.

A citopenia pode continuar a progredir mesmo após a interrupção do tratamento. Assim, ao primeiro sinal de uma diminuição anormalmente acentuada de leucócitos ou trombocitopenia grave, o tratamento deve ser temporariamente interrompido.

Recomenda-se que seja garantida a hidratação adequada e diurese forçada do doente, bem como a administração profilática de agentes anti-infecciosos (contra bactérias, fungos e vírus). Deve ser considerada a administração de produtos derivados do sangue, se necessário.

Recomenda-se a monitorização do estado geral e renal dos doentes a receber doses elevadas de PHELINUN.

A incidência de diarreia, vômitos e estomatite torna-se a toxicidade limitadora da dose em doentes tratados com doses por via intravenosa elevadas de PHELINUN em associação com transplante autólogo de medula óssea. O pré-tratamento com ciclofosfamida parece reduzir a gravidade das lesões gastrointestinais induzidas por doses elevadas de PHELINUN, devendo consultar-se a literatura para obtenção de mais informações.

## Mutagenicidade

O melfalano é mutagénico nos animais, tendo sido observadas aberrações cromossómicas em doentes tratados com o medicamento.

## Carcinogenicidade

*Leucemia mieloide aguda (LMA) e síndromes mielodisplásicas.*

O melfalano é considerado leucemogénico (leucemia aguda e síndromes mielodisplásicas). Foram notificados casos de leucemia aguda que ocorreu após o tratamento com melfalano para doenças como amiloide, melanoma maligno, mieloma múltiplo, macroglobulinemia, síndrome das crioglobulinas e cancro dos ovários.

Ao considerar-se a utilização de melfalano, o risco leucemogénico deve ser avaliado face ao potencial benefício terapêutico, em particular quando utilizado em associação com talidomida ou lenalidomida e prednisona, uma vez que se determinou que estas associações aumentam o risco leucemogénico. Antes, durante e após o tratamento, o médico tem de avaliar os doentes através dos exames habituais para a deteção precoce de cancro e iniciar tratamento, se necessário.

## *Tumores sólidos*

A utilização de agentes alquilantes foi associada ao desenvolvimento de uma segunda doença maligna primária. Em particular, quando o melfalano é utilizado em associação com lenalidomida e prednisona, e, em menor grau, em associação com a talidomida e a prednisona, esta utilização foi associada a uma maior probabilidade de segunda doença maligna primária sólida em doentes idosos com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado.

## Complicações tromboembólicas

A utilização do melfalano em associação com lenalidomida e prednisona, ou talidomida ou dexametasona foi relacionada com um risco acrescido de complicações tromboembólicas.

Especialmente em doentes com fatores de risco acrescido de trombose, devem ser tidas em consideração medidas profiláticas antitrombóticas (ver secções 4.2 e 4.8).

## Insuficiência renal

Como os doentes com compromisso renal podem apresentar uma supressão acentuada da medula óssea, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

A depuração do melfalano pode estar reduzida em doentes com compromisso renal que também tenham supressão da medula óssea devida à uremia. Por conseguinte, pode ser necessária uma redução da dose e estes doentes devem ser cuidadosamente controlados (ver secções 4.2 e 4.8).

## População pediátrica

A segurança e eficácia do melfalano seguido de TCEH-alo em crianças com idade inferior a 2 anos com LMA não foram estabelecidas porque os dados de segurança e sobrevida global (SG) não são notificados separadamente para esta categoria etária (ver secções 4.8 e 5.1).

A segurança e eficácia do melfalano como parte do regime de condicionamento antes de TCEH-alo em crianças com idade inferior a 2 anos com LLA não foram estabelecidas.

O melfalano não deve ser utilizado em adolescentes a partir dos 12 anos de idade com LMA como tratamento de condicionamento seguido de TCEH-alo devido a um aumento da taxa de mortalidade relacionada com o transplante (ver secção 5.1).

## Etanol

PHELINUN 50 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém 0,4 g de álcool (etanol) em cada frasco para injetáveis de solvente, o que é equivalente a 42 mg/ml (0,42% p/v). A quantidade presente em 10 ml deste medicamento é equivalente à presente em 10 ml de cerveja ou 4 ml de vinho.

#### PHELINUN 200 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém 1,6 g de álcool (etanol) em cada frasco para injetáveis de solvente, o que é equivalente a 42 mg/ml (0,42% p/v). A quantidade presente em 40 ml deste medicamento é equivalente à presente em 40 ml de cerveja ou 17 ml de vinho.

Para comparação, para um adulto que beba um copo de vinho ou 500 ml de cerveja, é provável que a concentração de álcool no sangue seja de cerca de 50 mg/100 ml.

A coadministração com medicamentos contendo propilenoglicol ou etanol pode levar à acumulação de etanol e induzir efeitos adversos, em particular em crianças pequenas com capacidade metabólica baixa ou imatura.

#### *Adultos*

Uma dose de 200 mg/m<sup>2</sup> deste medicamento administrada a adultos com um peso de 70 kg resultará numa exposição a 40 mg/kg de etanol, o que pode causar um aumento da concentração de álcool no sangue de cerca de 6,67 mg/100 ml.

Não é provável que a quantidade de álcool presente neste medicamento tenha efeito em adultos.

#### *Crianças e adolescentes*

Uma dose de 240 mg/m<sup>2</sup> deste medicamento administrada a uma criança de 8 anos de idade e 30 kg de peso resultará numa exposição a 76,8 mg/kg de etanol, o que pode causar um aumento da concentração de álcool no sangue de cerca de 12,8 mg/100 ml.

Uma dose de 240 mg/m<sup>2</sup> deste medicamento administrada a um adolescente de 12 anos de idade e 40 kg de peso resultará numa exposição a 110 mg/kg de etanol, o que pode causar um aumento da concentração de álcool no sangue de cerca de 18,3 mg/100 ml.

É provável que o álcool presente nesta preparação afete crianças e adolescentes. Estes efeitos podem incluir sensação de sonolência e alterações do comportamento. Pode igualmente afetar a capacidade de concentração e de participação em atividades físicas.

Este facto deve ser tido em consideração em crianças, adolescentes e grupos de alto risco, tal como doentes com doença hepática ou epilepsia.

#### *Propilenoglicol*

##### PHELINUN 50 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém 6,2 g de propilenoglicol em cada 10 ml de solvente, o que é equivalente a 0,62 g/ml.

##### PHELINUN 200 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém 24,9 g de propilenoglicol em cada 40 ml de solvente, o que é equivalente a 0,62 g/ml.

A coadministração com qualquer substrato para a enzima álcool desidrogenase, como o etanol, pode induzir efeitos adversos graves em crianças com idade inferior a 5 anos.

Apesar de não se ter demonstrado que o propilenoglicol causa toxicidade reprodutiva ou a nível do desenvolvimento em animais ou seres humanos, este pode atingir o feto e foi encontrado no leite. Como consequência, a administração de propilenoglicol deve ser ponderada caso a caso em doentes grávidas ou que estejam a amamentar.

É necessária monitorização médica em doentes com compromisso renal ou insuficiência hepática uma vez que foram notificados diversos acontecimentos adversos atribuídos ao propilenoglicol, tais como disfunção renal (necrose tubular aguda), compromisso renal agudo e disfunção hepática.

Com doses elevadas ou utilização prolongada de propilenoglicol foram notificados vários acontecimentos adversos, tais como hiperosmolalidade, acidose láctica, disfunção renal (necrose tubular aguda), compromisso renal agudo, cardiotoxicidade (arritmia, hipotensão), perturbações do sistema nervoso central (depressão, coma, convulsões), depressão respiratória, dispneia, disfunção hepática, reação hemolítica (hemólise intravascular) e hemoglobinúria ou disfunção orgânica múltipla. Normalmente, os acontecimentos adversos revertem após o desmame do propilenoglicol e, nos casos mais graves, após hemodiálise.

É necessária monitorização médica.

#### Sódio

##### PHELINUN 50 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

##### PHELINUN 200 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém 62,52 mg de sódio por frasco para injetáveis, o que equivale a 3 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Ácido nalidíxico

A administração de doses elevadas de PHELINUN intravenoso em associação com ácido nalidíxico em crianças causou enterocolite hemorrágica com desfecho fatal.

#### Bussulfano

Na população pediátrica, no caso do regime de bussulfano-melfalano, foi notificado que a administração de melfalano menos de 24 horas após a última administração oral de bussulfano pode influenciar o desenvolvimento de toxicidades.

#### Ciclosporina

Foi descrito compromisso da função renal em doentes submetidos a transplante de medula óssea que receberam pré-condicionamento com doses elevadas de melfalano intravenoso e, subsequentemente, ciclosporina para prevenir a doença do enxerto contra hospedeiro.

#### Vacinas vivas atenuadas

Foi descrito um risco de doença generalizada que pode ter um desfecho fatal. Este risco aumenta em doentes que já se encontram imunossuprimidos pela sua doença subjacente. Quando existe uma vacina inativada, esta deve ser utilizada (poliomielite).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

Tal como acontece com todos os tratamentos citotóxicos, os doentes do sexo masculino e feminino que recebem melfalano devem utilizar métodos contraceptivos fiáveis até seis meses após a cessação do tratamento.

#### Gravidez

Não existem dados ou os dados sobre a utilização de melfalano em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco para o ser humano não é conhecido mas, devido às propriedades mutagénicas e à semelhança estrutural do melfalano com compostos teratogénicos conhecidos, é possível que o melfalano possa induzir malformações congénitas na descendência de doentes tratados.

Sempre que possível, durante a gravidez, deve evitar-se a utilização do melfalano como tratamento antineoplásico, sobretudo durante o primeiro trimestre. Em cada caso, deve ser avaliado se o benefício do tratamento suplanta o potencial risco para o feto.

O TCEH está contraindicado em mulheres grávidas. Por conseguinte, o melfalano está contraindicado durante a gravidez para esta indicação (ver secção 4.3).

#### Amamentação

Desconhece-se se o melfalano ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Devido às suas propriedades mutagénicas, o melfalano está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

#### Fertilidade

O melfalano causa a supressão da função ovárica em mulheres pré-menopáusicas, o que resulta em amenorreia num número significativo de doentes.

Existem evidências obtidas de estudos em animais, de que o melfalano pode ter um efeito adverso sobre a espermatogénese (ver secção 5.3). Por conseguinte, é possível que o melfalano possa causar esterilidade temporária ou permanente em doentes do sexo masculino. Aconselha-se a criopreservação de sémen antes do tratamento.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de melfalano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. É provável que determinadas reações adversas do melfalano, como náuseas e vómitos, possam afetar esta capacidade. Este medicamento também contém álcool, que pode afetar crianças e adolescentes (ver secção 4.4).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência foram toxicidades hematológicas e gastrointestinais e doenças do sistema imunitário, sendo consideradas como consequências previstas da mielossupressão. Foram notificadas infeções, casos de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda e crónica, como as principais causas de morbilidade e mortalidade no contexto de TCEH-alo. Foram também frequentemente notificados casos de falência da medula óssea, estomatite, inflamação das mucosas, hemorragia gastrointestinal, diarreia, náuseas, vómitos, amenorreia, distúrbios ováricos e menopausa prematura.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas medicamentosas (RAM) descritas nesta secção foram identificadas a partir de informações incluídas noutros medicamentos contendo melfalano, da pesquisa da literatura publicada e da base de dados europeia EudraVigilance relativamente à utilização do melfalano como parte de regimes de associação no contexto do TCEH-alo. Excetuando a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica identificadas em apenas um doente, as RAM notificadas em pelo menos dois doentes foram registadas na tabela abaixo.

As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas medicamentosas</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Frequentes	Infeção
	Pouco frequentes	Choque séptico

<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas medicamentosas</b>
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</b>	Pouco frequentes	Segunda doença maligna primária, leucemia mieloide aguda secundária e síndrome mielodisplásica
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Muito frequentes	Mielossupressão conducente a neutropenia, trombocitopenia e anemia
	Pouco frequentes	Microangiopatia trombótica
	Raros	Anemia hemolítica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Muito frequentes	Doença do enxerto contra hospedeiro aguda, doença do enxerto contra hospedeiro crônica
	Raros	Hipersensibilidade (urticária, edema, erupção cutânea e choque anafilático)
	Desconhecido	Linfo-histiocitose hemofagocítica
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Pouco frequentes	Hemorragia intracraniana
<b>Cardiopatias</b>	Raros	Paragem cardíaca
	Desconhecido	Insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, derrame pericárdico
<b>Vasculopatias</b>	Desconhecido	Hemorragia, trombose venosa profunda e embolia pulmonar
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Pouco frequentes	Doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar, síndrome de pneumonia idiopática, hemorragia pulmonar, insuficiência respiratória, síndrome da insuficiência respiratória aguda, pneumonite
	Desconhecido	Hipertensão pulmonar
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Frequentes	Diarreia, náuseas, vômitos, estomatite, hemorragia gastrointestinal
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Pouco frequentes	Hepatotoxicidade, doença hepática veno-oclusiva
	Raros	Alterações em testes da função hepática, icterícia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Muito frequentes	Alopecia após dose elevada
	Frequentes	Alopecia após dose convencional
	Pouco frequentes	Erupção cutânea maculopapular, alopecia
	Raros	Comichão
	Desconhecido	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Pouco frequentes	Lesão renal aguda, insuficiência renal
	Desconhecido	Cistite hemorrágica, síndrome nefrótica
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	Frequentes	Amenorreia, insuficiência ovárica, distúrbio ovárico, menopausa prematura, azoospermia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Frequentes	Inflamação das mucosas, síndrome de disfunção orgânica múltipla, pirexia
	Pouco frequentes	Sensação de calor, parestesia

<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas medicamentosas</b>
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Desconhecido	Aumento da creatinina no sangue

#### Descrição de reações adversas selecionadas

As infecções e a DECH, embora não estejam diretamente relacionadas com o melfalano, foram as principais causas de morbidade e mortalidade, especialmente no contexto de transplante alogénico.

#### Infecções e infestações

Todos os doentes na população-alvo apresentam risco de infecções devido ao seu estado imunodeficiente. A mielossupressão e os efeitos imunossupressores induzidos pelo melfalano podem facilitar o desenvolvimento de infecções, as quais podem ter um desfecho fatal nas suas manifestações mais graves. A adoção de medidas profiláticas, como a administração de agentes anti-infecciosos, pode ser útil.

#### Doença do enxerto contra hospedeiro

A DECH é uma complicação muito frequente no contexto de TCEH alogénico. Até 60% dos doentes desenvolvem DECH aguda e/ou crónica. A DECH pode ser de gravidade ligeira a fatal nas manifestações mais graves da doença.

A ocorrência de DCEH pode ser prevenida através da utilização de terapêutica imunossupressora após o transplante de células estaminais hematopoiéticas como profilaxia.

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Com base nas notificações de segurança identificadas na literatura, a população pediátrica parece ser mais suscetível a desenvolver complicações respiratórias do que os adultos. Em particular, foi notificada uma maior ocorrência de complicações respiratórias fatais em lactentes com idade inferior a 2 anos do que em crianças e adolescentes.

#### Doenças gastrointestinais

Com base nas notificações de segurança identificadas na literatura, a população pediátrica parece ser mais suscetível a desenvolver complicações gastrointestinais.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas e sinais

Os efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas e vômitos, são os sinais mais prováveis de sobredosagem por via intravenosa aguda. Podem também ocorrer lesões na mucosa gastrointestinal. Foi notificada a ocorrência de diarreia, por vezes hemorrágica, após uma sobredosagem por via intravenosa. O principal efeito tóxico é a supressão da medula óssea, o que causa anemia, neutropenia e trombocitopenia.

## Tratamento

Não existe um antídoto específico. O hemograma deve ser cuidadosamente monitorizado durante, pelo menos, quatro semanas após a sobredosagem, até haver evidências de recuperação.

O tratamento deve ser sintomático: transfusão de sangue, terapêutica antibiótica, fatores de crescimento hematopoiéticos, se necessário.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos e imunomoduladores, agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, análogos da mostarda nitrogenada, Código ATC: L01AA03.

### Mecanismo de ação

O melfalano é um agente alquilante bifuncional que impede a separação e a replicação do ADN. A formação de intermédios carbônicos de cada um dos dois grupos bis-2-cloroetilo permite a alquilação através da formação de ligações covalentes com o azoto na posição 7 da guanina do ADN, com formação de ligações cruzadas entre as duas cadeias de ADN, evitando assim a replicação celular.

### Segurança e eficácia clínicas

A documentação da segurança e eficácia de PHELINUN em associação com outros medicamentos citotóxicos foi obtida a partir de uma análise da literatura. No total, os estudos apresentam resultados de eficácia para 3096 doentes, dos quais 607 participaram em estudos que apresentaram resultados apenas na população pediátrica (idade inferior a 18 anos). Os parâmetros de avaliação nestes estudos foram a sobrevida global (SG), a sobrevida livre de doença (SLD), a sobrevida livre de eventos (SLE) e a mortalidade não recidivante (MNR). Os resultados dos estudos clínicos publicados que corroboram a eficácia do melfalano são resumidos em seguida, divididos entre a população adulta e a população pediátrica.

### Adultos

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

Este estudo retrospectivo, realizado pelo Acute Leukemia Working Party (Grupo de Trabalho para a Leucemia Aguda) do European Group for Blood and Marrow Transplantation (Grupo Europeu para o Transplante de Sangue e Medula), comparou os resultados relativos a uma coorte de 394 doentes com LMA que receberam TCEH de um irmão após tratamento com fludarabina-bussulfano (n = 218) ou fludarabina-melfalano (n = 176). A dose de bussulfano variou entre 7,1 e 8,9 mg/kg [oral] ou entre 6,0 e 6,9 mg/kg [por via intravenosa]; a dose de melfalano variou entre 130 e 150 mg/m<sup>2</sup>. Ambas são consideradas tratamento de condicionamento de intensidade reduzida (RIC).

Verificou-se uma redução estatisticamente significativa no risco de recidiva ao fim de 2 anos nos doentes com LMA tratados com fludarabina-melfalano (FM) versus os doentes com LMA tratados com fludarabina-bussulfano (FB) (FM = 20 %, FB = 30 %; p=0,007), o que foi confirmado numa análise multivariada (RR de 0,5, IC de 95 %, 0,3-0,8, p=0,01).

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

Este estudo retrospectivo realizado no Japão comparou os resultados do transplante em doentes com LMA, LLA ou SMD e idade igual ou superior a 50 anos após tratamento com fludarabina-melfalano (140 mg/m<sup>2</sup> i.v.) (FM, n = 423), fludarabina com doses intermédias de bussulfano (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n = 463) e fludarabina com doses mais elevadas de bussulfano (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n = 721). Os regimes FM e FB2 são considerados regimes RIC e o regime FB4 é considerado um regime CMA. Verificou-se uma redução estatisticamente significativa no risco de recidiva ao fim de 3 anos nos doentes com LMA/LLA/SMD tratados com fludarabina-melfalano versus os doentes com LMA/LLA/SMD tratados com fludarabina-dose intermédia de bussulfano (FB2) (FM = 27,4 %, FB2 =

37,2 %;  $p=0,0027$ ), o que foi confirmado numa análise multivariada (RR de 0,56, IC de 95 %, 0,42-0,74,  $p<0,001$ ).

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

Este estudo de caso-controlo realizado na Coreia do Sul em doentes com LLA de alto risco na primeira ou segunda remissão completa comparou os resultados após RIC (melfalano 140 mg/m<sup>2</sup> e fludarabina 150 mg/m<sup>2</sup>; n = 60) ou CMA (TBI 13,2 Gy + ciclofosfamida 120 mg/kg; n = 120) no TCEH alogénico. A taxa de SG aos 5 anos para a fludarabina-melfalano foi de 54,5 %. Não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa em termos da taxa de SG ao fim de 5 anos entre os regimes fludarabina-melfalano e irradiação corporal total (ICT)-ciclofosfamida em doentes com LLA de alto risco, apesar de os doentes tratados com RIC serem mais velhos ou terem mais comorbilidades, não sendo, por conseguinte, elegíveis para condicionamento mieloablativo.

#### População pediátrica

##### *Doenças hematológicas malignas*

Três estudos retrospectivos demonstraram a segurança e eficácia de PHELINUN em associação com outros medicamentos citotóxicos antes de um TCEH alogénico na população pediátrica com doenças hematológicas malignas, incluindo LMA e SMD.

#### *Lucchini et al. 2017*

Este estudo retrospectivo, realizado pelo Acute Leukemia Working Party do European Group for Blood and Marrow Transplantation, comparou os resultados obtidos em crianças com idade >2 a <18 anos que receberam um primeiro TCEH alogénico de um irmão ou dador não relacionado compatível para LMA em CR1 após tratamento com bussulfano-ciclofosfamida-melfalano (140 mg/m<sup>2</sup>) (n = 133), bussulfano-ciclofosfamida (n = 389) ou ICT-ciclofosfamida (n = 109). Todos estes tratamentos são considerados CMA.

Após 5 anos, observou-se uma redução estatisticamente significativa da taxa de recidiva para o regime bussulfano-ciclofosfamida-melfalano (BuCyMel) versus o regime ICT-ciclofosfamida (TBICy) e o regime bussulfano-ciclofosfamida (BuCy): (BuCyMel = 14,7 %, TBICy = 30 %, BuCy = 31,5 %;  $p<0,01$ ), confirmada em análise multivariada (RR de 0,44, IC de 95 %, 0,25-0,80;  $p<0,01$ ).

Ao fim de 5 anos, a taxa de SG e a taxa de MNR para o regime BuCyMel foram de 76,6 % e 10,8 %, sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos em termos das taxas de SG e MNR aos 5 anos na análise multivariada.

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

Este estudo retrospectivo, realizado pelo grupo AIEOP, analisou os resultados de 143 crianças, incluindo 39 doentes com idades compreendidas entre os 0 e os 1 anos e 17 doentes entre os 1 e 2 anos, que receberam um TCEH alogénico para consolidação de remissão após terem alcançado o CR1 na LMA. O regime de condicionamento foi bussulfano, ciclofosfamida e melfalano (140 mg/m<sup>2</sup>).

Numa análise de subgrupos das diferentes categorias etárias (<1 ano, 1-2 anos, 2-10 anos, >10 anos), não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de doença aos 8 anos. A análise da associação da idade com os parâmetros de avaliação final SG e mortalidade relacionada com o tratamento (MRT) não foi comunicada.

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

Este estudo retrospectivo, realizado pelo European Working Group of MDS in Childhood (Grupo de Trabalho Europeu para a SMD Infantil), analisou 97 crianças com SMD tratadas com um TCEH alogénico após indução com BuCyMel (dose única de 140 mg/m<sup>2</sup> de melfalano). A taxa de SG foi de 63 %, a taxa de SLE foi de 59 % e a taxa de recidiva foi de 21 % aos 5 anos.

O estudo da autoria de Lucchini et al., 2017, não incluiu crianças com menos de dois anos e o estudo de Locatelli et al., 2015, não notificou a SG, os dados de segurança nem a MRT separadamente para esta categoria etária. Além disso, no estudo da autoria de Sauer et al., 2019, que avaliou o regime de BuCyMel em crianças com LMA, a MRT esteve correlacionada com a idade, com uma taxa de 9 % em crianças com menos de 12 anos e de 31 % em crianças mais velhas e adolescentes. Por conseguinte, a

segurança e eficácia em crianças de idade <2 anos com LMA não foram estabelecidas e o melfalano não deve ser utilizado em crianças com LMA com >12 anos de idade (ver secção 4.4).

#### *Doenças hematológicas não malignas*

Dez estudos avaliaram a segurança e a eficácia do PHELINUN em associação com outros medicamentos citotóxicos antes de um TCEH alogénico num total de 504 doentes, incluindo a população pediátrica (idades compreendidas entre os 2 meses e os 18 anos) com doenças hematológicas não malignas, incluindo talassemia, doença de células falciformes, linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) e doença linfoproliferativa associada ao cromossoma X, deficiência imunitária combinada e imunodeficiência variável comum, deficiência imunológica combinada grave (SCID), anemia não Fanconi, distúrbios de insuficiência medular e distúrbios metabólicos.

A maioria dos estudos utilizaram um regime RIC de alemtuzumab, fludarabina e melfalano 140 mg/m<sup>2</sup>. O maior estudo foi realizado por Marsh et al. 2015.

#### *Marsh et al. 2015*

Neste estudo retrospectivo sobre o TCEH alogénico em doenças hematológicas não malignas, 210 crianças receberam um regime RIC de alemtuzumab, fludarabina e melfalano 140 mg/m<sup>2</sup>. A SG notificada ao fim de 1 ano foi de 78 % e ao fim de 3 anos foi de 69 %. A SLE ao fim de três anos foi de 84 % nos doentes que receberam transplante de antígenos leucocitários humanos (HLA) de um dador relacionado compatível comparativamente com 64 %, 57 % e 14 % nos doentes que receberam transplante de um dador não relacionado compatível, um dador não compatível em 1 alelo ou um dador não compatível em 2 alelos, respetivamente (P<0,001). Cinco por cento (5 %) dos doentes necessitaram de um retransplante devido à perda do enxerto.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A absorção do melfalano oral é altamente variável no que respeita tanto ao momento da primeira deteção do medicamento no plasma como à concentração plasmática máxima.

Em estudos da biodisponibilidade absoluta do melfalano, a biodisponibilidade absoluta média variou entre 56 e 85 %.

A administração por via intravenosa pode ser utilizada para evitar a variabilidade da absorção associada ao tratamento mieloablativo.

### Distribuição

O melfalano é distribuído na maioria dos tecidos do organismo. Liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas, tendo sido notificada uma ligação que varia entre 69 % e 78 %. Existem evidências de que a ligação às proteínas é linear no intervalo das concentrações plasmáticas normalmente atingidas no tratamento com doses padrão, mas a ligação pode tornar-se dependente da concentração nas concentrações observadas no tratamento com doses elevadas. A albumina sérica é a principal proteína de ligação, correspondendo a cerca de 55 a 60 % da ligação, e 20 % liga-se à  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida. Além disso, estudos de ligação do melfalano revelaram a existência de um componente irreversível atribuível à reação de alquilação com proteínas plasmáticas.

Em 28 doentes com diversas doenças malignas que receberam doses entre os 70 e os 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal sob a forma de uma perfusão de 2 a 20 minutos, os volumes médios de distribuição no estado estacionário e no compartimento central foram, respetivamente, de 40,2 ± 18,3 litros e 18,2 ± 11,7 litros.

O melfalano apresenta penetração limitada na barreira hematoencefálica. Vários investigadores analisaram amostras de líquido cefalorraquidiano e não detetaram qualquer medicamento mensurável. Foram observadas concentrações baixas no líquido cefalorraquidiano (~10 % das detetadas no plasma) num estudo de dose elevada única realizado em crianças.

## Biotransformação

A hidrólise química do melfalano em mono-hidroximelfalano e di-hidroximelfalano constitui a via metabólica mais importante em seres humanos. Estes metabolitos são inativos.

Dados *in vivo* e *in vitro* sugerem que o principal determinante da semivida do medicamento no ser humano é a degradação espontânea e não o metabolismo enzimático.

## Eliminação

Em 15 crianças e 11 adultos que receberam doses elevadas de melfalano intravenoso (140 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal) com diurese induzida, as semividas médias iniciais e finais observadas foram de 6,5 ± 3,6 minutos e de 41,4 ± 16,5 minutos, respetivamente. Foram registadas semividas médias iniciais e finais de 8,8 ± 6,6 minutos e de 73,1 ± 45,9 minutos, respetivamente, em 28 doentes com várias doenças malignas que receberam doses entre os 70 e os 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal numa perfusão de 2 a 20 minutos. A depuração média foi de 564,6 ± 159,1 ml/minuto.

## Populações especiais

### Insuficiência renal

A depuração do melfalano pode estar reduzida em caso de compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.4).

### Idosos

Não foi demonstrada qualquer correlação entre a idade e a depuração do melfalano ou a semivida de eliminação terminal do melfalano (ver secção 4.2).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Mutagenicidade

O melfalano revelou-se mutagénico na *Salmonella typhimurium*. O melfalano causou aberrações cromossómicas *in vitro* (células de mamíferos) e *in vivo* (roedores).

As informações clínicas sobre a potencial toxicidade do melfalano são fornecidas nas secções 4.4 e 4.6.

### Carcinogenicidade

Foi notificado que o melfalano, tal como outros agentes alquilantes, é leucemogénico. Foram notificados casos de leucemia aguda que ocorreu após o tratamento com melfalano para doenças como amiloide, melanoma maligno, mieloma múltiplo, macroglobulinemia, síndrome das crioglobulinas e cancro dos ovários.

Ao considerar-se a utilização do melfalano, o potencial benefício terapêutico deve ser ponderado face ao possível risco.

### Toxicidade reprodutiva e fertilidade

Em estudos de toxicidade reprodutiva, o melfalano revelou-se teratogénico em ratos após a exposição a uma única dose. Em estudos de toxicidade reprodutiva de dose repetida, o melfalano revelou-se tóxico para a mãe e induziu malformações congénitas.

Uma dose única de melfalano em ratinhos macho induziu citotoxicidade e aberrações cromossómicas nos espermatozoides. Em ratinhos fêmea, observou-se uma redução do número de crias por ninhada. Após a recuperação, o número de crias por ninhada apresentou igualmente uma redução ao longo do tempo, o que estava relacionado com a redução do número de folículos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Pó

Ácido clorídrico (ajuste do pH)

Povidona

#### Solvente

Água para preparações injetáveis

Propilenoglicol

Etanol

Citrato de sódio

### **6.2 Incompatibilidades**

PHELINUN não é compatível com soluções para perfusão contendo glucose.

Recomenda-se a utilização apenas de solução de cloreto de sódio para injetáveis a 9 mg/ml (0,9 %).

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### PHELINUN 50 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

*Frasco para injetáveis antes da abertura*

3 anos.

#### PHELINUN 200 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

*Frasco para injetáveis antes da abertura*

30 meses.

#### Após reconstituição e diluição

Após reconstituição e diluição, foi demonstrada a estabilidade química e física durante 1 hora e 30 minutos a 25 °C. Assim, o tempo total entre a reconstituição e diluição e o fim da perfusão não deve exceder 1 hora e 30 minutos.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

A solução reconstituída não deve ser refrigerada, dado que isto causará precipitação.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não refrigerar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### Pó

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I fechado com rolha de borracha de clorobutilo revestida e selado com tampa destacável de alumínio.

### Solvente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I fechado com rolha de borracha de clorobutilo revestida e selado com tampa destacável de alumínio.

Apresentação: um frasco para injetáveis contendo 50 mg ou 200 mg de melfalano e um frasco para injetáveis contendo 10 ml ou 40 ml de solvente.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

### Preparação da solução de PHELINUN

O pó deve ser reconstituído imediatamente após a abertura do frasco para injetáveis.

O PHELINUN deve ser preparado a uma temperatura inferior a 25 °C, reconstituindo o pó liofilizado com 10 ml ou 40 ml de solvente e agitando vigorosamente até obter uma solução transparente, sem partículas visíveis. Só deve ser utilizada uma solução que esteja transparente e sem partículas.

A menos que o concentrado seja administrado numa solução para perfusão rápida através de uma porta de injeção, a solução reconstituída deve ser mais diluída antes da administração com um volume adequado de solução de cloreto de sódio para injetáveis a 9 mg/ml (0,9 %), de modo a obter uma concentração final entre 0,45 e 4,0 mg/ml.

O concentrado e a solução de PHELINUN têm uma estabilidade limitada e devem ser preparados imediatamente antes da utilização.

O tempo máximo entre a reconstituição e a diluição da solução numa solução de cloreto de sódio para injetáveis a 9 mg/ml (0,9 %) e o fim da perfusão é de 1 hora 30 minutos.

### Manuseamento e eliminação

Os procedimentos seguros de manuseamento e eliminação de agentes antineoplásicos devem ser seguidos pelos profissionais de saúde ou pessoal médico e devem estar em conformidade com as recomendações atuais relativas a medicamentos citotóxicos (ver secção 4.2).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Itália

Tel.: + 39 0240700445

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1487/001

EU/1/20/1487/002

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

PHELINUN 50 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão  
melfalano

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis de pó contém 50 mg de melfalano (na forma de cloridrato de melfalano)  
Após reconstituição com 10 ml de solvente, a concentração final da solução é de 5 mg/ml.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó: ácido clorídrico e povidona

Solvente: água para preparações injetáveis, propilenoglicol, etanol e citrato de sódio. **Consultar o folheto informativo para mais informações.**

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis com 50 mg de pó  
Um frasco para injetáveis com 10 ml de solvente

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após reconstituição/diluição: o produto deve ser utilizado imediatamente.  
**Consultar o folheto informativo para mais informações.**

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não refrigerar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1487/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis com pó**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

PHELINUN 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão

melfalano

Utilização por via intravenosa após reconstituição e diluição.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

50 mg

**6. OUTROS**

Citotóxico

ADIENNE S.r.l. S.U.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis com solvente**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para PHELINUN 50 mg

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Utilizar apenas para dissolução.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 ml

**6. OUTROS**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

PHELINUN 200 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão  
melfalano

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis com pó contém 200 mg de melfalano (na forma de cloridrato de melfalano)  
Após reconstituição com 40 ml de solvente, a concentração final da solução é de 5 mg/ml.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó: ácido clorídrico e povidona

Solvente: água para injetáveis, propilenoglicol, etanol e citrato de sódio. Consultar o folheto informativo para mais informações.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis com 200 mg de pó  
Um frasco para injetáveis com 40 ml de solvente

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Utilização por via intravenosa após reconstituição e diluição

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após reconstituição/diluição: o produto deve ser utilizado imediatamente.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não refrigerar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1487/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis com pó**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

PHELINUN 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão

melfalano

Utilização por via intravenosa após reconstituição e diluição.

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis com pó contém 200 mg de melfalano (na forma de cloridrato de melfalano)

Após reconstituição com 40 ml de solvente, a concentração final da solução é de 5 mg/ml.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido clorídrico e povidona. Consultar o folheto informativo para mais informações.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis com 200 mg de pó

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Utilização por via intravenosa após reconstituição e diluição

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após reconstituição/diluição: o produto deve ser utilizado imediatamente.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não refrigerar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1487/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis com solvente**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para PHELINUN 200 mg

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Utilizar apenas para dissolução.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

40 ml

**6. OUTROS**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### PHELINUN 50 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão melfalano

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é PHELINUN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado PHELINUN
3. Como utilizar PHELINUN
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar PHELINUN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é PHELINUN e para que é utilizado**

PHELINUN contém uma substância ativa chamada melfalano, que pertence a um grupo de medicamentos chamados citotóxicos (também conhecidos como quimioterapia) e atua reduzindo o número de determinadas células.

PHELINUN pode ser utilizado isoladamente, em associação com outros medicamentos ou em associação com irradiação corporal total para o tratamento de:

- diferentes tipos de cancro da medula óssea: mieloma múltiplo, leucemia linfoblástica aguda (também designada por leucemia linfóide aguda, LLA ) e leucemia mieloide aguda (LMA)
- linfoma maligno (linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin) - cancro que afeta alguns tipos de glóbulos brancos chamados linfócitos (células que combatem as infeções)
- neuroblastoma, um tipo de cancro que cresce a partir de células nervosas anormais no organismo
- cancro dos ovários avançado
- cancro da mama avançado

PHELINUN é também utilizado, em associação com outros medicamentos citotóxicos, como medicamento de preparação **antes do transplante de células estaminais sanguíneas** para o tratamento do cancro do sangue em adultos e cancro do sangue e doenças não cancerosas do sangue na população pediátrica.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado PHELINUN**

Caso tenha dúvidas, não hesite em pedir aconselhamento ao seu médico.

#### **Não lhe pode ser administrado PHELINUN**

- se tem alergia ao melfalano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se está grávida (apenas no que se refere ao tratamento antes de um transplante de células estaminais sanguíneas) ou a amamentar.

## **Advertências e precauções**

Se for receber tratamento com melfalano, será realizada uma monitorização cuidadosa do sangue, uma vez que este medicamento é um agente citotóxico potente que causa uma diminuição acentuada das células sanguíneas.

Antes do tratamento com melfalano, informe o seu médico se algumas das situações seguintes se aplicar a si:

- se recebeu recentemente radioterapia ou medicamentos contra o cancro, pois estes medicamentos diminuem frequentemente o número de células sanguíneas;
- se tiver sinais de uma infeção (febre, arrepios, etc.). Em caso de tratamento com melfalano, o seu médico pode receitar medicamentos como antibióticos, antifúngicos ou antivirais para prevenir infeções. O seu médico também pode ponderar a administração de produtos derivados do sangue (por exemplo, glóbulos vermelhos e plaquetas);
- se vai receber uma vacina ou foi vacinado recentemente. Isto deve-se ao facto de algumas vacinas vivas atenuadas (como a da poliomielite, do sarampo, da papeira e da rubéola) poderem causar uma infeção durante o tratamento com o melfalano;
- se sofre de problemas renais ou compromisso renal (os seus rins não funcionam suficientemente bem). Neste caso, a dose de PHELINUN tem de ser reduzida;
- se alguma vez teve um coágulo de sangue numa veia (trombose). A utilização do melfalano em associação com lenalidomida e prednisona, ou talidomida ou dexametasona pode aumentar o risco de desenvolvimento de coágulos sanguíneos. O seu médico pode decidir administrar-lhe medicamentos para evitar que tal aconteça.

Recomenda-se hidratação adequada e diurese forçada (grande volume de fluidos administrados na veia por administração gota a gota) quando recebe o melfalano.

## **Crianças e adolescentes**

As crianças e os adolescentes podem ser mais propensos a desenvolver complicações respiratórias e gastrointestinais graves. Caso ocorram distúrbios respiratórios ou gastrointestinais, informe de imediato o seu médico ou enfermeiro.

O melfalano não deve ser utilizado como medicamento de preparação antes do transplante de células estaminais sanguíneas em adolescentes a partir dos 12 anos de idade com leucemia mieloide aguda.

A segurança e eficácia da utilização do melfalano como medicamento de preparação antes do transplante de células estaminais sanguíneas em crianças com idade inferior a 2 anos para o tratamento da leucemia mieloide aguda e da leucemia linfoblástica aguda não foram estabelecidas.

## **Outros medicamentos e PHELINUN**

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Em particular, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- outros medicamentos citotóxicos (quimioterapia)
- se tiver sido vacinado recentemente (consultar «Advertências e precauções») devido a possível doença generalizada que pode ter um desfecho fatal
- ácido nalidíxico (um antibiótico utilizado para o tratamento das infeções do trato urinário). Pode causar enterocolite hemorrágica com desfecho fatal em crianças quando administrado em associação com melfalano.
- bussulfano (utilizado para tratar um determinado tipo de cancro). Em crianças, foi notificado que a administração de melfalano menos de 24 horas após a última administração oral de bussulfano pode influenciar o desenvolvimento de toxicidades.

Foram notificados casos de compromisso renal quando a ciclosporina é utilizada para prevenir a doença do enxerto contra hospedeiro após o transplante de células estaminais sanguíneas.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.

#### Gravidez

O transplante de células estaminais sanguíneas é contraindicado em mulheres grávidas. Para as outras indicações, o tratamento com o melfalano não é recomendado durante a gravidez, pois pode causar lesões permanentes no feto.

Se já estiver grávida, é importante que fale com o seu médico antes de receber melfalano. Terá de analisar, em conjunto com o seu médico, os riscos e os benefícios do tratamento com melfalano para si e para o seu bebé.

Tem de tomar precauções contraceptivas adequadas para evitar uma gravidez enquanto estiver, ou o seu parceiro estiver, a receber melfalano e durante 6 meses após esse período.

#### Amamentação

Desconhece-se se o melfalano passa para o leite materno. Não amamente durante o tratamento com PHELINUN.

#### Fertilidade

O melfalano pode afetar os ovários ou os espermatozoides, o que pode causar infertilidade (incapacidade de ter um bebé).

Nas mulheres, a ovulação e, conseqüentemente, a menstruação, pode desaparecer (amenorreia). Nos homens, com base em dados obtidos em estudos com animais, pode verificar-se uma quantidade baixa ou uma ausência de espermatozoides viáveis. Por conseguinte, recomenda-se que os homens procurem aconselhamento sobre a conservação de esperma antes do tratamento.

#### Contraceção masculina e feminina

Recomenda-se que homens e mulheres que recebam melfalano tomem precauções contraceptivas eficazes durante o tratamento e até 6 meses após o mesmo.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento pode causar náuseas e vômitos, o que pode reduzir a sua capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas. Este medicamento também contém álcool, que poderá afetar crianças e adolescentes (para mais informações, ver abaixo).

#### **PHELINUN contém etanol (álcool)**

Este medicamento contém 0,4 g de álcool (etanol) em cada frasco para injetáveis de solvente, o que é equivalente a 42 mg/ml (0,42 % p/v). A quantidade presente no frasco para injetáveis de solvente deste medicamento é equivalente a 10 ml de cerveja ou 4 ml de vinho.

#### *Adultos*

Não é provável que a quantidade de álcool presente neste medicamento tenha efeito em adultos.

A quantidade de álcool contida neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar outros medicamentos.

Se está grávida ou a amamentar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento. Consulte também as informações incluídas acima na secção «Gravidez».

Se sofre de alcoolismo, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### *Crianças e adolescentes*

É provável que o álcool presente nesta preparação afete crianças e adolescentes. Estes efeitos podem incluir sensação de sonolência e alterações do comportamento. Pode igualmente afetar a capacidade de concentração e de participação em atividades físicas. Se tem epilepsia ou problemas hepáticos, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

A quantidade de álcool contida neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar outros medicamentos.

Se está grávida ou a amamentar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento. Consulte também as informações incluídas acima na secção «Gravidez».

Se sofre de alcoolismo, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **PHELINUN contém propilenoglicol**

Este medicamento contém 6,2 g de propilenoglicol por cada 10 ml de solvente, o que é equivalente a 0,62 g/ml.

Se o seu filho tem menos de 5 anos de idade, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de administrar este medicamento, em particular se ele utiliza outros medicamentos que contêm propilenoglicol ou álcool.

Se está grávida ou a amamentar, não tome este medicamento a menos que seja recomendado pelo seu médico. Consulte também as informações incluídas acima na secção «Gravidez».

Se sofre de uma doença no fígado ou nos rins, não tome este medicamento a menos que seja recomendado pelo seu médico. O seu médico pode realizar exames adicionais enquanto estiver a utilizar este medicamento.

O propilenoglicol contido neste medicamento pode ter os mesmos efeitos que a ingestão de álcool e aumentar a probabilidade de efeitos indesejáveis.

Utilize este medicamento apenas se for recomendado por um médico. O seu médico pode realizar exames adicionais enquanto estiver a utilizar este medicamento.

### **PHELINUN contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

## **3. Como é administrado PHELINUN**

PHELINUN será sempre administrado por um profissional de saúde com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos ou na transplantação de células estaminais.

O seu médico calculará a dose de PHELINUN de acordo com a sua área de superfície corporal ou peso corporal e a sua doença, e do quão bem os seus rins funcionam.

Quando PHELINUN é utilizado como tratamento antes do transplante de células estaminais sanguíneas, é sempre administrado em associação com outros medicamentos.

### **Utilização em adultos**

A dose recomendada varia entre 100 e 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal. A dose pode ser dividida equitativamente por 2 ou 3 dias consecutivos.

### **Utilização na população pediátrica**

O regime posológico é o seguinte: uma dose entre 100 e 240 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal. A dose pode ser dividida equitativamente por 2 ou 3 dias consecutivos.

### **Utilização em doentes com função renal diminuída**

A dose é, geralmente, mais baixa, dependendo da gravidade do problema renal.

### **Administração**

PHELINUN será administrado por perfusão (gota a gota) numa veia.

Em caso de perfusão acidental de PHELINUN para fora da veia e para o tecido circundante ou de fugas da veia para o tecido circundante, a administração de PHELINUN deve ser imediatamente interrompida, porque pode causar lesões graves nos tecidos. Isto causa geralmente dor, como picadas e ardor. Caso os doentes não possam expressar que estão a sentir dor, deve observar-se se ocorrem outros sinais, como vermelhidão e inchaço no local da injeção.

### **Se lhe for administrado mais PHELINUN do que deveria**

Se pensa que recebeu uma dose em excesso ou falhou a toma de uma dose, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve contactar de imediato o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sofrer de algum dos seguintes efeitos indesejáveis.

### **Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- Doença do enxerto contra hospedeiro após o transplante de células estaminais sanguíneas (na qual as células transplantadas atacam o seu organismo, o que é potencialmente fatal)
- Diminuição do número de células e plaquetas em circulação no sangue, o que pode causar anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos), hemorragias anormais, hematoma
- Alopecia (perda de cabelo) - para doses elevadas

### **Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):**

- Infeção, por vezes grave e potencialmente fatal
- Hemorragia gastrointestinal
- Náuseas
- Vômitos
- Diarreia
- Inflamação na boca e em redor da boca (estomatite)
- Disfunção de dois ou mais sistemas orgânicos, o que pode causar desconforto e pode ser potencialmente fatal
- Febre, arrepios
- Ausência de ciclos menstruais (amenorreia)
- Distúrbios da função reprodutora feminina, que podem causar disfunção ovárica e menopausa prematura
- No caso dos homens: ausência de espermatozoides no sémen (azoospermia)
- Alopecia (queda de cabelo) - para doses normais

### **Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):**

- Choque séptico
- Progressão, recidiva ou recorrência do cancro, aparecimento de um novo cancro
- Leucemia, síndrome mielodisplásica (determinado tipo de cancro do sangue)
- Distúrbios respiratórios: insuficiência respiratória, falta de ar (síndrome de insuficiência respiratória aguda), inflamação dos pulmões (pneumonite, síndrome de pneumonia idiopática), espessamento dos tecidos nos pulmões (doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar),

- hemorragia nos pulmões
- Formação de coágulos em pequenos vasos sanguíneos em todo o organismo, provocando lesões no cérebro, rins e coração
- Hemorragia no cérebro
- Perturbações hepáticas: lesão tóxica no fígado, bloqueio de uma veia hepática
- Afeção cutânea: vermelhidão da pele com pequenos inchaços confluentes (erupção cutânea maculopapular)
- Lesões renais (lesão renal aguda, síndrome nefrótica), redução da função renal

**Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):**

- Reação alérgica grave e, por vezes, fatal; os sinais podem incluir urticária, edema, erupções cutâneas, perda de consciência, dificuldade em respirar, tensão arterial baixa, insuficiência cardíaca e morte
- Colapso (devido a paragem cardíaca)
- Comichão
- Problemas hepáticos, que se podem revelar análises ao sangue ou causar icterícia (amarelecimento da parte branca dos olhos e da pele)
- Uma doença na qual os glóbulos vermelhos são degradados prematuramente – pode causar muito cansaço, falta de ar e tonturas, podendo originar dores de cabeça ou amarelecimento da pele ou dos olhos

**Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):**

- Cardiopatias: alterações e anomalias na capacidade do coração para bombear sangue, causando retenção de líquidos, falta de ar, sensação de cansaço (insuficiência cardíaca, cardiomiopatia) e inflamação em torno do coração (derrame pericárdico)
- Aumento da tensão arterial nas artérias pulmonares
- Inflamação da bexiga com sangue na urina
- Complicações inflamatórias e imunológicas graves (linfo-histiocitose hemofagocítica)
- Lesões graves na pele (por exemplo, lesões, bolhas e descamação em casos graves), envolvendo potencialmente toda a superfície corporal e que podem ser potencialmente fatais (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)
- Aumento da creatinina no sangue
- Hemorragia
- Formação de coágulos sanguíneos numa veia profunda, sobretudo nas pernas (trombose venosa profunda) e um bloqueio da artéria pulmonar (embolia pulmonar)

Os doentes com doença sanguínea grave podem sentir calor ou uma sensação de formigueiro.

As crianças e os adolescentes podem ser mais propensos a desenvolver complicações respiratórias e gastrointestinais graves.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis não indicados neste folheto ou se algum dos efeitos indesejáveis se agravar, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto,

fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar PHELINUN

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso nos rótulos dos frascos para injetáveis e na embalagem exterior, após «VAL.». O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não refrigerar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de PHELINUN

- A substância ativa é o melfalano. Um frasco para injetáveis com pó contém 50 mg de melfalano (na forma de cloridrato de melfalano). Após reconstituição com 10 ml de solvente, a concentração final da solução é de 5 mg/ml de melfalano.
- Os outros componentes são:
  - Pó: ácido clorídrico e povidona
  - Solvente: água para injetáveis, propilenoglicol, etanol e citrato de sódio (ver secção 2).

### Qual o aspeto de PHELINUN e conteúdo da embalagem

PHELINUN é um pó e um solvente para concentrado para solução para perfusão.

O pó é fornecido num frasco para injetáveis de vidro transparente, com um pó ou aglomerado branco a amarelo pálido. O solvente é um líquido incolor transparente, fornecido num frasco de vidro transparente.

Cada embalagem de PHELINUN contém: um frasco para injetáveis com 50 mg de pó (melfalano) e um frasco para injetáveis com 10 ml de solvente.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Itália

Tel.: +39 0240700445

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

### Fabricante

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Itália

Tel.: +39.0331.581111

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.**

### Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

### **PHELINUN 50 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão**

Tal como acontece com a quimioterapia de dose elevada, a preparação e o manuseamento deste medicamento exige uma série de precauções para garantir a proteção tanto dos profissionais de saúde como do ambiente, tendo em conta as condições de segurança necessárias para o doente.

Além das precauções habituais para manter a esterilidade das preparações injetáveis, é necessário:

- usar vestuário de mangas compridas e punhos apertados para prevenir qualquer derrame da solução na pele;
- utilizar uma máscara cirúrgica descartável e óculos de proteção;
- calçar luvas descartáveis após a lavagem asséptica das mãos;
- preparar a solução numa área específica;
- interromper a perfusão em caso de extravasamento;
- eliminar os materiais utilizados para a preparação da solução (seringas, compressas, campos, frascos para injetáveis) em recipientes reservados para esse efeito;
- destruir os resíduos contaminados;
- manusear as excreções e o vómito com precaução.

Caso o PHELINUN entre acidentalmente em contacto com a pele, esta tem de ser bem lavada de imediato com sabão e água.

Em caso de contacto acidental com os olhos ou as membranas mucosas, lavar abundantemente com água.

Deve evitar-se a inalação do medicamento.

As mulheres grávidas devem evitar o manuseamento de medicamentos citotóxicos.

#### Complicações tromboembólicas

Deve ser administrada trombopprofilaxia durante, pelo menos, os primeiros 5 meses do tratamento, em particular em doentes com maior risco de trombose. Deve ser tomada uma decisão sobre a implementação de medidas profiláticas antitrombóticas após uma avaliação meticulosa dos riscos subjacentes para cada doente individualmente (ver secções 4.4 e 4.8).

Caso ocorram complicações tromboembólicas no doente, é necessário suspender o tratamento e iniciar terapêutica anticoagulante padrão. Assim que o doente estiver estabilizado com a terapêutica anticoagulante e as complicações do incidente tromboembólico estejam controladas, o melfalano pode ser utilizado em associação com lenalidomida e prednisona, ou a talidomida e prednisona ou dexametasona podem ser reiniciadas na dose original, dependente da avaliação dos riscos e benefícios. O doente tem de continuar a terapêutica anticoagulante durante o tratamento com melfalano.

#### Posologia

##### Adultos

*Mieloma múltiplo, linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin), leucemia linfoblástica e mieloblástica aguda (LLA e LMA), cancro dos ovários e adenocarcinoma mamário, em dose elevada*  
O regime posológico é o seguinte: uma dose entre 100 e 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (aproximadamente 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). A dose pode ser dividida equitativamente por 2 ou 3 dias consecutivos. É necessário um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas após doses superiores a 140 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal.

*Doenças hematológicas malignas antes de transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas*  
A dose recomendada é de 140 mg/m<sup>2</sup> como perfusão única diária ou de 70 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia em dois dias consecutivos.

### População pediátrica

#### *Leucemia linfoblástica e mieloblástica aguda, em dose elevada*

O regime posológico é o seguinte: uma dose entre 100 e 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (aproximadamente 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). A dose pode ser dividida equitativamente por 2 ou 3 dias consecutivos. É necessário um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas após doses superiores a 140 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal.

#### *Neuroblastoma infantil*

A dose recomendada para consolidar a resposta obtida com um tratamento convencional é uma dose única entre 100 mg/m<sup>2</sup> e 240 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (por vezes dividida equitativamente por 3 dias consecutivos) em conjunto com um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas. A perfusão é utilizada isoladamente ou em associação com radioterapia e/ou outros medicamentos citotóxicos.

#### *Doenças hematológicas antes de transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas*

A dose recomendada é a seguinte:

- Doenças hematológicas malignas: 140 mg/m<sup>2</sup> como perfusão única diária;
- Doenças hematológicas não malignas: 140 mg/m<sup>2</sup> como perfusão única diária ou 70 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia durante dois dias consecutivos.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não existem recomendações de dose para a administração de PHELINUN a idosos.

No entanto, nos idosos, são aplicadas frequentemente as doses convencionais de melfalano.

A experiência na utilização de doses elevadas de melfalano em doentes idosos é limitada. É necessária atenção no sentido de assegurar que o estado de desempenho e a função orgânica são adequados antes da utilização de doses elevadas de melfalano em doentes idosos.

#### *Insuficiência renal*

A posologia deve ser ajustada nos doentes com compromisso renal (ver secção 4.4).

A depuração do melfalano, apesar de variável, pode estar reduzida em situações de insuficiência renal.

O melfalano em dose elevada com tratamento de resgate de células estaminais hematopoiéticas tem sido utilizado com êxito mesmo em doentes dependentes de diálise com compromisso renal terminal.

Para doses por via intravenosa elevadas de melfalano (100 a 240 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal), a necessidade de redução da dose depende do grau de insuficiência renal, da eventual reperusão de células estaminais hematopoiéticas e da necessidade terapêutica. A injeção de melfalano não deve ser administrada sem tratamento de resgate de células estaminais hematopoiéticas acima de 140 mg/m<sup>2</sup>.

### Preparação da solução de PHELINUN

Não utilize este medicamento se verificar sinais visíveis de deterioração.

O PHELINUN deve ser preparado a uma temperatura inferior a 25 °C, reconstituindo o pó liofilizado com 10 ml de solvente e agitando vigorosamente até se obter uma solução transparente, sem partículas visíveis. Apenas devem ser utilizadas soluções transparentes e sem partículas.

A menos que o concentrado seja administrado na porta de injeção de uma solução para perfusão rápida, a solução reconstituída tem de ser ainda diluída antes da administração com um volume adequado de solução de cloreto de sódio para injetáveis a 9 mg/ml (0,9 %), de modo a obter uma concentração final entre 0,45 e 4,0 mg/ml.

O concentrado e a solução de PHELINUN têm uma estabilidade limitada e devem ser preparados imediatamente antes da utilização. O tempo máximo entre a reconstituição e a diluição numa solução de cloreto de sódio para injetáveis a 9 mg/ml (0,9 %) para injetáveis e o final da perfusão é de 1 hora

30 minutos.

PHELINUN não é compatível com soluções para perfusão contendo glucose.

Recomenda-se a utilização apenas de solução de cloreto de sódio para injetáveis a 9 mg/ml (0,9 %).

No caso de surgir turvação ou cristalização visíveis nas soluções reconstituídas ou diluídas, a preparação tem de ser eliminada.

#### Modo de administração

PHELINUN destina-se apenas a utilização por via intravenosa.

Pode observar-se risco de extravasamento quando PHELINUN é administrado por via intravenosa periférica. Em caso de extravasamento, a administração deve ser interrompida imediatamente e deve ser utilizado um cateter venoso central.

Recomenda-se que PHELINUN, na forma concentrada (5 mg/ml), seja injetado lentamente na porta de uma solução de perfusão rápida.

No caso da administração de PHELINUN em dose elevada, com ou sem transplante, recomenda-se a administração por diluição por meio de um cateter venoso central, para evitar o extravasamento. Caso não seja apropriada a injeção lenta do concentrado (5 mg/ml) numa solução de perfusão rápida, PHELINUN pode ser administrado ainda mais diluído com solução de cloreto de sódio para injetáveis a 9 mg/ml (0,9 %) numa solução de «perfusão lenta» num saco de perfusão.

Quando é ainda mais diluído numa solução para perfusão, PHELINUN tem uma estabilidade reduzida e a sua taxa de degradação aumenta rapidamente com o aumento da temperatura.

Recomenda-se a realização da perfusão a uma temperatura inferior a 25 °C.

#### Eliminação

Qualquer solução não utilizada ao fim de 1,5 horas deve ser eliminada de acordo com as orientações padrão relativas ao manuseamento e à eliminação de medicamentos citotóxicos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para medicamentos citotóxicos.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### **PHELINUN 200 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão melfalano**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é PHELINUN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado PHELINUN
3. Como utilizar PHELINUN
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar PHELINUN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é PHELINUN e para que é utilizado**

PHELINUN contém uma substância ativa chamada melfalano, que pertence a um grupo de medicamentos chamados citotóxicos (também conhecidos como quimioterapia) e atua reduzindo o número de determinadas células.

PHELINUN pode ser utilizado isoladamente, em associação com outros medicamentos ou em associação com irradiação corporal total para o tratamento de:

- diferentes tipos de cancro da medula óssea: mieloma múltiplo, leucemia linfoblástica aguda (também designada por leucemia linfóide aguda, LLA ) e leucemia mieloide aguda (LMA)
- linfoma maligno (linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin) - cancro que afeta alguns tipos de glóbulos brancos chamados linfócitos (células que combatem as infeções)
- neuroblastoma, um tipo de cancro que cresce a partir de células nervosas anormais no organismo
- cancro dos ovários avançado
- cancro da mama avançado

PHELINUN é também utilizado, em associação com outros medicamentos citotóxicos, como medicamento de preparação **antes do transplante de células estaminais sanguíneas** para o tratamento do cancro do sangue em adultos e cancro do sangue e doenças não cancerosas do sangue na população pediátrica.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado PHELINUN**

Caso tenha dúvidas, não hesite em pedir aconselhamento ao seu médico.

#### **Não lhe pode ser administrado PHELINUN**

- se tem alergia ao melfalano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se está grávida (apenas no que se refere ao tratamento antes de um transplante de células estaminais sanguíneas) ou a amamentar.

## **Advertências e precauções**

Se for receber tratamento com melfalano, será realizada uma monitorização cuidadosa do sangue, uma vez que este medicamento é um agente citotóxico potente que causa uma diminuição acentuada das células sanguíneas.

Antes do tratamento com melfalano, informe o seu médico se algumas das situações seguintes se aplicar a si:

- se recebeu recentemente radioterapia ou medicamentos contra o cancro, pois estes medicamentos diminuem frequentemente o número de células sanguíneas;
- se tiver sinais de uma infeção (febre, arrepios, etc.). Em caso de tratamento com melfalano, o seu médico pode receitar medicamentos como antibióticos, antifúngicos ou antivirais para prevenir infeções. O seu médico também pode ponderar a administração de produtos derivados do sangue (por exemplo, glóbulos vermelhos e plaquetas);
- se vai receber uma vacina ou foi vacinado recentemente. Isto deve-se ao facto de algumas vacinas vivas atenuadas (como a da poliomielite, do sarampo, da papeira e da rubéola) poderem causar uma infeção durante o tratamento com o melfalano;
- se sofre de problemas renais ou compromisso renal (os seus rins não funcionam suficientemente bem). Neste caso, a dose de PHELINUN tem de ser reduzida;
- se alguma vez teve um coágulo de sangue numa veia (trombose). A utilização do melfalano em associação com lenalidomida e prednisona, ou talidomida ou dexametasona pode aumentar o risco de desenvolvimento de coágulos sanguíneos. O seu médico pode decidir administrar-lhe medicamentos para evitar que tal aconteça.

Recomenda-se hidratação adequada e diurese forçada (grande volume de fluidos administrados na veia por administração gota a gota) quando recebe o melfalano.

## **Crianças e adolescentes**

As crianças e os adolescentes podem ser mais propensos a desenvolver complicações respiratórias e gastrointestinais graves. Caso ocorram distúrbios respiratórios ou gastrointestinais, informe de imediato o seu médico ou enfermeiro.

O melfalano não deve ser utilizado como medicamento de preparação antes do transplante de células estaminais sanguíneas em adolescentes a partir dos 12 anos de idade com leucemia mieloide aguda.

A segurança e eficácia da utilização do melfalano como medicamento de preparação antes do transplante de células estaminais sanguíneas em crianças com idade inferior a 2 anos para o tratamento da leucemia mieloide aguda e da leucemia linfoblástica aguda não foram estabelecidas.

## **Outros medicamentos e PHELINUN**

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Em particular, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- outros medicamentos citotóxicos (quimioterapia)
- se tiver sido vacinado recentemente (consultar «Advertências e precauções») devido a possível doença generalizada que pode ter um desfecho fatal
- ácido nalidíxico (um antibiótico utilizado para o tratamento das infeções do trato urinário). Pode causar enterocolite hemorrágica com desfecho fatal em crianças quando administrado em associação com melfalano.
- bussulfano (utilizado para tratar um determinado tipo de cancro). Em crianças, foi notificado que a administração de melfalano menos de 24 horas após a última administração oral de bussulfano pode influenciar o desenvolvimento de toxicidades.

Foram notificados casos de compromisso renal quando a ciclosporina é utilizada para prevenir a doença do enxerto contra hospedeiro após o transplante de células estaminais sanguíneas.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento.

#### Gravidez

O transplante de células estaminais sanguíneas é contraindicado em mulheres grávidas. Para as outras indicações, o tratamento com o melfalano não é recomendado durante a gravidez, pois pode causar lesões permanentes no feto.

Se já estiver grávida, é importante que fale com o seu médico antes de receber melfalano. Terá de analisar, em conjunto com o seu médico, os riscos e os benefícios do tratamento com melfalano para si e para o seu bebé.

Tem de tomar precauções contraceptivas adequadas para evitar uma gravidez enquanto estiver, ou o seu parceiro estiver, a receber melfalano e durante 6 meses após esse período.

#### Amamentação

Desconhece-se se o melfalano passa para o leite materno. Não amamente durante o tratamento com PHELINUN.

#### Fertilidade

O melfalano pode afetar os ovários ou os espermatozoides, o que pode causar infertilidade (incapacidade de ter um bebé).

Nas mulheres, a ovulação e, conseqüentemente, a menstruação, pode desaparecer (amenorreia). Nos homens, com base em dados obtidos em estudos com animais, pode verificar-se uma quantidade baixa ou uma ausência de espermatozoides viáveis. Por conseguinte, recomenda-se que os homens procurem aconselhamento sobre a conservação de esperma antes do tratamento.

#### Contraceção masculina e feminina

Recomenda-se que homens e mulheres que recebam melfalano tomem precauções contraceptivas eficazes durante o tratamento e até 6 meses após o mesmo.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento pode causar náuseas e vômitos, o que pode reduzir a sua capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas. Este medicamento também contém álcool, que poderá afetar crianças e adolescentes (para mais informações, ver abaixo).

#### **PHELINUN contém etanol (álcool)**

Este medicamento contém 1,6 g de álcool (etanol) em cada frasco para injetáveis de solvente, o que é equivalente a 42 mg/ml (0,42 % p/v). A quantidade presente no frasco para injetáveis de solvente deste medicamento é equivalente a 40 ml de cerveja ou 17 ml de vinho.

#### *Adultos*

Não é provável que a quantidade de álcool presente neste medicamento tenha efeito em adultos.

A quantidade de álcool contida neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar outros medicamentos.

Se está grávida ou a amamentar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento. Consulte também as informações incluídas acima na secção «Gravidez».

Se sofre de alcoolismo, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### *Crianças e adolescentes*

É provável que o álcool presente nesta preparação afete crianças e adolescentes. Estes efeitos podem incluir sensação de sonolência e alterações do comportamento. Pode igualmente afetar a capacidade de concentração e de participação em atividades físicas. Se tem epilepsia ou problemas hepáticos, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

A quantidade de álcool contida neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar outros medicamentos.

Se está grávida ou a amamentar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento. Consulte também as informações incluídas acima na secção «Gravidez».

Se sofre de alcoolismo, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **PHELINUN contém propilenoglicol**

Este medicamento contém 24,9 g de propilenoglicol por cada 40 ml de solvente, o que é equivalente a 0,62 g/ml.

Se o seu filho tem menos de 5 anos de idade, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de administrar este medicamento, em particular se ele utiliza outros medicamentos que contêm propilenoglicol ou álcool.

Se está grávida ou a amamentar, não tome este medicamento a menos que seja recomendado pelo seu médico. Consulte também as informações incluídas acima na secção «Gravidez».

Se sofre de uma doença no fígado ou nos rins, não tome este medicamento a menos que seja recomendado pelo seu médico. O seu médico pode realizar exames adicionais enquanto estiver a utilizar este medicamento.

O propilenoglicol contido neste medicamento pode ter os mesmos efeitos que a ingestão de álcool e aumentar a probabilidade de efeitos indesejáveis.

Utilize este medicamento apenas se for recomendado por um médico. O seu médico pode realizar exames adicionais enquanto estiver a utilizar este medicamento.

### **PHELINUN contém sódio**

Este medicamento contém 62,52 mg de sódio (principal componente do sal de mesa/cozinha) em cada frasco para injetáveis. Isto equivale a 3 % da dose máxima diária recomendada de sódio para um adulto.

## **3. Como é administrado PHELINUN**

PHELINUN será sempre administrado por um profissional de saúde com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos ou na transplantação de células estaminais.

O seu médico calculará a dose de PHELINUN de acordo com a sua área de superfície corporal ou peso corporal e a sua doença, e do quão bem os seus rins funcionam.

Quando PHELINUN é utilizado como tratamento antes do transplante de células estaminais sanguíneas, é sempre administrado em associação com outros medicamentos.

### **Utilização em adultos**

A dose recomendada varia entre 100 e 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal. A dose pode ser dividida equitativamente por 2 ou 3 dias consecutivos.

### **Utilização na população pediátrica**

O regime posológico é o seguinte: uma dose entre 100 e 240 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal. A dose pode ser dividida equitativamente por 2 ou 3 dias consecutivos.

### **Utilização em doentes com função renal diminuída**

A dose é, geralmente, mais baixa, dependendo da gravidade do problema renal.

### **Administração**

PHELINUN será administrado por perfusão (gota a gota) numa veia.

Em caso de perfusão acidental de PHELINUN para fora da veia e para o tecido circundante ou de fugas da veia para o tecido circundante, a administração de PHELINUN deve ser imediatamente interrompida, porque pode causar lesões graves nos tecidos. Isto causa geralmente dor, como picadas e ardor. Caso os doentes não possam expressar que estão a sentir dor, deve observar-se se ocorrem outros sinais, como vermelhidão e inchaço no local da injeção.

### **Se lhe for administrado mais PHELINUN do que deveria**

Se pensa que recebeu uma dose em excesso ou falhou a toma de uma dose, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve contactar de imediato o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sofrer de algum dos seguintes efeitos indesejáveis.

### **Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- Doença do enxerto contra hospedeiro após o transplante de células estaminais sanguíneas (na qual as células transplantadas atacam o seu organismo, o que é potencialmente fatal)
- Diminuição do número de células e plaquetas em circulação no sangue, o que pode causar anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos), hemorragias anormais, hematoma
- Alopecia (perda de cabelo) - para doses elevadas

### **Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):**

- Infecção, por vezes grave e potencialmente fatal
- Hemorragia gastrointestinal
- Náuseas
- Vômitos
- Diarreia
- Inflamação na boca e em redor da boca (estomatite)
- Disfunção de dois ou mais sistemas orgânicos, o que pode causar desconforto e pode ser potencialmente fatal
- Febre, arrepios
- Ausência de ciclos menstruais (amenorreia)
- Distúrbios da função reprodutora feminina, que podem causar disfunção ovárica e menopausa prematura
- No caso dos homens: ausência de espermatozoides no sémen (azoospermia)
- Alopecia (queda de cabelo) - para doses normais

### **Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):**

- Choque séptico
- Progressão, recidiva ou recorrência do cancro, aparecimento de um novo cancro
- Leucemia, síndrome mielodisplásica (determinado tipo de cancro do sangue)
- Distúrbios respiratórios: insuficiência respiratória, falta de ar (síndrome de insuficiência respiratória aguda), inflamação dos pulmões (pneumonite, síndrome de pneumonia idiopática), espessamento dos tecidos nos pulmões (doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar),

- hemorragia nos pulmões
- Formação de coágulos em pequenos vasos sanguíneos em todo o organismo, provocando lesões no cérebro, rins e coração
- Hemorragia no cérebro
- Perturbações hepáticas: lesão tóxica no fígado, bloqueio de uma veia hepática
- Afeção cutânea: vermelhidão da pele com pequenos inchaços confluentes (erupção cutânea maculopapular)
- Lesões renais (lesão renal aguda, síndrome nefrótica), redução da função renal

**Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):**

- Reação alérgica grave e, por vezes, fatal; os sinais podem incluir urticária, edema, erupções cutâneas, perda de consciência, dificuldade em respirar, tensão arterial baixa, insuficiência cardíaca e morte
- Colapso (devido a paragem cardíaca)
- Comichão
- Problemas hepáticos, que se podem revelar em análises ao sangue ou causar icterícia (amarelecimento da parte branca dos olhos e da pele)
- Uma doença na qual os glóbulos vermelhos são degradados prematuramente – pode causar muito cansaço, falta de ar e tonturas, podendo originar dores de cabeça ou amarelecimento da pele ou dos olhos

**Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):**

- Cardiopatias: alterações e anomalias na capacidade do coração para bombear sangue, causando retenção de líquidos, falta de ar, sensação de cansaço (insuficiência cardíaca, cardiomiopatia) e inflamação em torno do coração (derrame pericárdico)
- Aumento da tensão arterial nas artérias pulmonares
- Inflamação da bexiga com sangue na urina
- Complicações inflamatórias e imunológicas graves (linfo-histiocitose hemofagocítica)
- Lesões graves na pele (por exemplo, lesões, bolhas e descamação em casos graves), envolvendo potencialmente toda a superfície corporal e que podem ser potencialmente fatais (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)
- Aumento da creatinina no sangue
- Hemorragia
- Formação de coágulos sanguíneos numa veia profunda, sobretudo nas pernas (trombose venosa profunda) e um bloqueio da artéria pulmonar (embolia pulmonar)

Os doentes com doença sanguínea grave podem sentir calor ou uma sensação de formigueiro.

As crianças e os adolescentes podem ser mais propensos a desenvolver complicações respiratórias e gastrointestinais graves.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis não indicados neste folheto ou se algum dos efeitos indesejáveis se agravar, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto,

fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar PHELINUN

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso nos rótulos dos frascos para injetáveis e na embalagem exterior, após «VAL.». O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não refrigerar.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de PHELINUN

- A substância ativa é o melfalano. Um frasco para injetáveis com pó contém 200 mg de melfalano (na forma de cloridrato de melfalano). Após reconstituição com 40 ml de solvente, a concentração final da solução é de 5 mg/ml de melfalano.
- Os outros componentes são:
  - Pó: ácido clorídrico e povidona
  - Solvente: água para injetáveis, propilenoglicol, etanol e citrato de sódio (ver secção 2).

### Qual o aspeto de PHELINUN e conteúdo da embalagem

PHELINUN é um pó e um solvente para concentrado para solução para perfusão.

O pó é fornecido num frasco para injetáveis de vidro transparente, com um pó ou aglomerado branco a amarelo pálido. O solvente é um líquido incolor transparente, fornecido num frasco de vidro transparente.

Cada embalagem de PHELINUN contém: um frasco para injetáveis com 200 mg de pó (melfalano) e um frasco para injetáveis com 40 ml de solvente.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Itália

Tel.: +39 0240700445

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

### Fabricante

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Itália

Tel.: +39.0331.581111

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.**

### Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

### **PHELINUN 200 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão**

Tal como acontece com a quimioterapia de dose elevada, a preparação e o manuseamento deste medicamento exige uma série de precauções para garantir a proteção tanto dos profissionais de saúde como do ambiente, tendo em conta as condições de segurança necessárias para o doente.

Além das precauções habituais para manter a esterilidade das preparações injetáveis, é necessário:

- usar vestuário de mangas compridas e punhos apertados para prevenir qualquer derrame da solução na pele;
- utilizar uma máscara cirúrgica descartável e óculos de proteção;
- calçar luvas descartáveis após a lavagem asséptica das mãos;
- preparar a solução numa área específica;
- interromper a perfusão em caso de extravasamento;
- eliminar os materiais utilizados para a preparação da solução (seringas, compressas, campos, frascos para injetáveis) em recipientes reservados para esse efeito;
- destruir os resíduos contaminados;
- manusear as excreções e o vômito com precaução.

Caso o PHELINUN entre acidentalmente em contacto com a pele, esta tem de ser bem lavada de imediato com sabão e água.

Em caso de contacto acidental com os olhos ou as membranas mucosas, lavar abundantemente com água.

Deve evitar-se a inalação do medicamento.

As mulheres grávidas devem evitar o manuseamento de medicamentos citotóxicos.

#### Complicações tromboembólicas

Deve ser administrada trombopprofilaxia durante, pelo menos, os primeiros 5 meses do tratamento, em particular em doentes com maior risco de trombose. Deve ser tomada uma decisão sobre a implementação de medidas profiláticas antitrombóticas após uma avaliação meticulosa dos riscos subjacentes para cada doente individualmente (ver secções 4.4 e 4.8).

Caso ocorram complicações tromboembólicas no doente, é necessário suspender o tratamento e iniciar terapêutica anticoagulante padrão. Assim que o doente estiver estabilizado com a terapêutica anticoagulante e as complicações do incidente tromboembólico estejam controladas, o melfalano pode ser utilizado em associação com lenalidomida e prednisona, ou a talidomida e prednisona ou dexametasona podem ser reiniciadas na dose original, dependente da avaliação dos riscos e benefícios. O doente tem de continuar a terapêutica anticoagulante durante o tratamento com melfalano.

#### Posologia

##### Adultos

*Mieloma múltiplo, linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin), leucemia linfoblástica e mieloblástica aguda (LLA e LMA), cancro dos ovários e adenocarcinoma mamário, em dose elevada*  
O regime posológico é o seguinte: uma dose entre 100 e 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (aproximadamente 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). A dose pode ser dividida equitativamente por 2 ou 3 dias consecutivos. É necessário um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas após doses superiores a 140 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal.

*Doenças hematológicas malignas antes de transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas*  
A dose recomendada é de 140 mg/m<sup>2</sup> como perfusão única diária ou de 70 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia em dois dias consecutivos.

#### População pediátrica

##### *Leucemia linfoblástica e mieloblástica aguda, em dose elevada*

O regime posológico é o seguinte: uma dose entre 100 e 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (aproximadamente 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). A dose pode ser dividida equitativamente por 2 ou 3 dias consecutivos. É necessário um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas após doses superiores a 140 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal.

##### *Neuroblastoma infantil*

A dose recomendada para consolidar a resposta obtida com um tratamento convencional é uma dose única entre 100 mg/m<sup>2</sup> e 240 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (por vezes dividida equitativamente por 3 dias consecutivos) em conjunto com um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas. A perfusão é utilizada isoladamente ou em associação com radioterapia e/ou outros medicamentos citotóxicos.

##### *Doenças hematológicas antes de transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas*

A dose recomendada é a seguinte:

- Doenças hematológicas malignas: 140 mg/m<sup>2</sup> como perfusão única diária;
- Doenças hematológicas não malignas: 140 mg/m<sup>2</sup> como perfusão única diária ou 70 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia durante dois dias consecutivos.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não existem recomendações de dose para a administração de PHELINUN a idosos.

No entanto, nos idosos, são aplicadas frequentemente as doses convencionais de melfalano.

A experiência na utilização de doses elevadas de melfalano em doentes idosos é limitada. É necessária atenção no sentido de assegurar que o estado de desempenho e a função orgânica são adequados antes da utilização de doses elevadas de melfalano em doentes idosos.

##### *Insuficiência renal*

A posologia deve ser ajustada nos doentes com compromisso renal (ver secção 4.4).

A depuração do melfalano, apesar de variável, pode estar reduzida em situações de insuficiência renal.

O melfalano em dose elevada com tratamento de resgate de células estaminais hematopoiéticas tem sido utilizado com êxito mesmo em doentes dependentes de diálise com compromisso renal terminal.

Para doses por via intravenosa elevadas de melfalano (100 a 240 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal), a necessidade de redução da dose depende do grau de insuficiência renal, da eventual reperfusão de células estaminais hematopoiéticas e da necessidade terapêutica. A injeção de melfalano não deve ser administrada sem tratamento de resgate de células estaminais hematopoiéticas acima de 140 mg/m<sup>2</sup>.

#### Preparação da solução de PHELINUN

Não utilize este medicamento se verificar sinais visíveis de deterioração.

O PHELINUN deve ser preparado a uma temperatura inferior a 25 °C, reconstituindo o pó liofilizado com 40 ml de solvente e agitando vigorosamente até se obter uma solução transparente, sem partículas visíveis. Apenas devem ser utilizadas soluções transparentes e sem partículas.

A menos que o concentrado seja administrado na porta de injeção de uma solução para perfusão rápida, a solução reconstituída tem de ser ainda diluída antes da administração com um volume adequado de solução de cloreto de sódio para injetáveis a 9 mg/ml (0,9 %), de modo a obter uma concentração final entre 0,45 e 4,0 mg/ml.

O concentrado e a solução de PHELINUN têm uma estabilidade limitada e devem ser preparados imediatamente antes da utilização. O tempo máximo entre a reconstituição e a diluição numa solução de cloreto de sódio para injetáveis a 9 mg/ml (0,9 %) para injetáveis e o final da perfusão é de 1 hora

30 minutos.

PHELINUN não é compatível com soluções para perfusão contendo glucose.

Recomenda-se a utilização apenas de solução de cloreto de sódio para injetáveis a 9 mg/ml (0,9 %).

No caso de surgir turvação ou cristalização visíveis nas soluções reconstituídas ou diluídas, a preparação tem de ser eliminada.

#### Modo de administração

PHELINUN destina-se apenas a utilização por via intravenosa.

Pode observar-se risco de extravasamento quando PHELINUN é administrado por via intravenosa periférica. Em caso de extravasamento, a administração deve ser interrompida imediatamente e deve ser utilizado um cateter venoso central.

Recomenda-se que PHELINUN, na forma concentrada (5 mg/ml), seja injetado lentamente na porta de uma solução de perfusão rápida.

No caso da administração de PHELINUN em dose elevada, com ou sem transplante, recomenda-se a administração por diluição por meio de um cateter venoso central, para evitar o extravasamento. Caso não seja apropriada a injeção lenta do concentrado (5 mg/ml) numa solução de perfusão rápida, PHELINUN pode ser administrado ainda mais diluído com solução de cloreto de sódio para injetáveis a 9 mg/ml (0,9 %) numa solução de «perfusão lenta» num saco de perfusão.

Quando é ainda mais diluído numa solução para perfusão, PHELINUN tem uma estabilidade reduzida e a sua taxa de degradação aumenta rapidamente com o aumento da temperatura.

Recomenda-se a realização da perfusão a uma temperatura inferior a 25 °C.

#### Eliminação

Qualquer solução não utilizada ao fim de 1,5 horas deve ser eliminada de acordo com as orientações padrão relativas ao manuseamento e à eliminação de medicamentos citotóxicos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para medicamentos citotóxicos.