

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PHELINUN 50 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning
PHELINUN 200 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

PHELINUN 50 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg melfalan (som melfalanhydroklorid).

Efter beredning med 10 ml spädningsvätska är lösningens slutliga koncentration 5 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt

Efter beredning innehåller en injektionsflaska 0,68 mmol (15,63 mg) natrium, 400 mg etanol och 6,2 g propylenglykol.

PHELINUN 200 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 200 mg melfalan (som melfalanhydroklorid).

Efter beredning med 40 ml spädningsvätska är lösningens slutliga koncentration 5 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt

Efter beredning innehåller en injektionsflaska 2,72 mmol (62,52 mg) natrium, 1,6 g etanol och 24,9 g propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Pulver: vitt till ljusgult frystorkat pulver eller kaka.

Spädningsvätska: klar färglös lösning.

Den färdigberedda lösningen har ett pH på 6,0-7,0 och osmolaliteten är 75 milliosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Högdos PHELINUN ensamt eller i kombination med andra cytotoxiska läkemedel och/eller helkroppsbestrålning är avsett för behandling av

- multipelt myelom,
- malignt lymfom (Hodgkin, non-Hodgkin),
- akut lymfatisk och myeloisk leukemi,
- neuroblastom hos barn
- ovarialcancer,
- adenokarcinom i bröstkörteln.

PHELINUN i kombination med andra cytotoxiska läkemedel är avsett för konditionering med reducerad intensitet (RIC) inför allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allogen HSCT) vid maligna hematologiska sjukdomar hos vuxna.

PHELINUN i kombination med andra cytotoxiska läkemedel är avsett som konditioneringsbehandling inför allogen hematopoetisk stamcellstransplantation vid hematologiska sjukdomar i den pediatriiska populationen, såsom

- myeloablative konditioneringsbehandling (MAC) vid maligna hematologiska sjukdomar,
- konditionering med reducerad intensitet vid icke-maligna hematologiska sjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administrering av PHELINUN måste ske under översyn av läkare med erfarenhet av användning av kemoterapi och konditioneringsbehandling inför hematopoetisk stamcellstransplantation.

Tromboemboliska komplikationer

Trombosprofylax måste ges minst under de första fem behandlingsmånaderna, i synnerhet till patienter med högre risk för trombos. Beslut om att vidta förebyggande åtgärder mot trombos ska fattas efter noggrann bedömning av den enskilda patientens underliggande riskfaktorer (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Om en patient drabbas av tromboemboliska komplikationer måste behandlingen avbrytas och standardbehandling med antikoagulantia inledas. Så snart patienten stabiliserats på antikoagulantia och komplikationerna till följd av den tromboemboliska händelsen är under kontroll, kan melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason återupptas med den ursprungliga dosen efter utförd nytta-riskbedömning. Patienten måste fortsätta med antikoagulantia under behandlingen med melfalan.

Dosering

Vuxna

Högdosbehandling vid multipelt myelom, malignt lymfom (Hodgkin, non-Hodgkin), akut lymfatisk och myeloisk leukemi (ALL och AML), ovarialcancer och adenokarcinom i bröstkörteln

Doseringsregimen är följande: en dos på 100–200 mg/m² kroppsytta (cirka 2,5–5,0 mg/kg kroppsvikt). Dosen kan delas upp i lika stora doser under 2–3 på varandra följande dagar. Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation krävs efter doser som överstiger 140 mg/m² kroppsytta.

Maligna hematologiska sjukdomar, inför allogen hematopoetisk stamcellstransplantation

Rekommenderad dos är 140 mg/m² som en engångsinfusion, eller 70 mg/m² en gång dagligen under två dagar i följd.

Pediatriisk population

Högdosbehandling vid akut lymfatisk och myeloisk leukemi

Doseringsregimen är följande: en dos på 100–200 mg/m² kroppsytta (cirka 2,5–5,0 mg/kg kroppsvikt). Dosen kan delas upp i lika stora doser under 2–3 på varandra följande dagar. Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation krävs efter doser som överstiger 140 mg/m² kroppsytta.

Neuroblastom hos barn

Rekommenderad dos för att konsolidera en respons som erhållits med konventionell behandling är en engångsdos på mellan 100 mg/m² och 240 mg/m² kroppsytta (ibland uppdelat i lika stora doser under 3 dagar i följd), tillsammans med autolog hematopoetisk stamcellstransplantation. Infusionen ges antingen ensamt eller i kombination med strålbehandling och/eller andra cytotoxiska läkemedel.

Hematologiska sjukdomar, inför allogen hematopoetisk stamcellstransplantation

Rekommenderad dos:

- Maligna hematologiska sjukdomar: 140 mg/m² som en engångsinfusion.

- Icke-maligna hematologiska sjukdomar: 140 mg/m² som en engångsinfusion eller 70 mg/m² en gång dagligen under två dagar i följd.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen dosrekommendation för administrering av PHELINUN till äldre.

Till äldre används emellertid ofta konventionella doser av melfalan.

Erfarenheten av att använda höga doser melfalan till äldre patienter är begränsad. Adekvat allmäntillstånd och organfunktion hos patienten bör säkerställas innan höga doser melfalan ges till äldre.

Nedsatt njurfunktion

Dosen ska justeras till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Clearance av melfalan kan variera, men kan vara reducerad vid nedsatt njurfunktion.

En hög dos av melfalan med hematopoetisk stamcellsräddning har använts framgångsrikt även till dialysberoende patienter med njursvikt i slutstadiet.

Vid höga intravenösa doser av melfalan (100–240 mg/m² kroppsytta), beror behovet av dosminskning på graden av nedsatt njurfunktion, om hematopoetiska stamceller har getts eller inte, samt på behandlingsbehovet. Injektion av melfalan i doser över 140 mg/m² ska inte ges utan hematopoetisk stamcellsräddning.

Administreringssätt

PHELINUN är endast avsett för intravenös användning.

Det kan finnas risk för extravasering om PHELINUN ges via perifer intravenös administreringsväg. Vid extravasering ska administreringen omedelbart avbrytas och central venkateter användas.

Om högdos PHELINUN administreras, med eller utan transplantation, rekommenderas administrering av utspädd lösning genom en central venkateter för att undvika extravasering.

Det rekommenderas att PHELINUN som koncentrat (5 mg/ml) injiceras långsamt i porten till en snabb infusionslösning.

Om långsam injektion av koncentratet (5 mg/ml) i en snabb infusionslösning inte är lämplig kan PHELINUN administreras efter ytterligare spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning i en långsamt avgiven lösning i infusionspåse. Den totala tiden från beredning av lösningen till avslutad infusion ska inte överstiga 1 timme och 30 minuter. Om PHELINUN späds ytterligare i en infusionslösning minskar dess stabilitet och nedbrytningstakten ökar snabbt med stigande temperatur.

Det rekommenderas att infusionen ges i rumstemperatur, under 25 °C.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Beredning av injicerbara cytotoxiska lösningar måste utföras av kvalificerad sjukvårdspersonal med kunskaper om hantering av alkylerande medel, och under förhållanden som garanterar skydd för miljön och sjukvårdspersonalens säkerhet.

PHELINUN ska beredas för användning på en därför särskilt avsedd plats. Sjukvårdspersonalen måste ha lämplig utrustning, vilket omfattar långärmade kläder, ansiktsmask, skyddsmössa, skyddsglasögon, sterila engångshandskar, skyddsskärmar samt behållare och påsar för uppsamling av avfall. En skadad behållare ska behandlas med samma försiktighet och betraktas som kontaminerat avfall. Utsöndringar och kräkningar måste hanteras med försiktighet. Gravid personal ska inte hantera PHELINUN och ska varnas om detta.

Om PHELINUN oavsiktligt kommer i kontakt med huden måste hudområdet omedelbart tvättas noga med tvål och vatten.

Vid oavsiktlig kontakt med ögon eller slemhinnor ska dessa sköljas med rikligt med vatten.

Inandning av läkemedlet ska undvikas.

Rester av läkemedlet samt allt material som har använts för beredning och administrering måste kasseras enligt standardförfaranden för cytotoxiska produkter, med beaktande av lokala krav för avyttring av farligt avfall.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (endast vad gäller behandling inför HSCT) och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Melfalan kan orsaka lokal vävnadsskada. Om extravasering inträffar ska administrering inte ske genom direkt injektion i en perifer ven (se avsnitt 4.2).

PHELINUN ska användas med försiktighet hos patienter som nyligen behandlats med radio- eller kemoterapi, med tanke på de ökade toxiska verkningarna på benmärgen.

Venös oklusiv leversjukdom är en allvarlig komplikation som kan uppstå under behandling med melfalan.

Patienter som tidigare strålbehandlats med doser motsvarande tre eller fler kemoterapicykler, eller som tidigare genomgått stamcellstransplantation, kan löpa ökad risk för detta (se avsnitt 4.8).

Övervakning

Eftersom melfalan är en kraftfull benmärgshämmare är det av största vikt att patientens blodstatus övervakas noga för att undvika alltför kraftig benmärgshämning och risk för irreversibel benmärgsaplasi eller irreversibel benmärgssvikt.

Cytopeni kan kvarstå även efter att behandlingen avbrutits. Vid första tecknet på en onormalt stor minskning av leukocytantalet eller på svår trombocytopeni ska behandlingen därför tillfälligt avbrytas.

Adekvat hydrering och forcerad diures samt profylaktisk behandling med antiinfektiva medel (mot bakterier, svamp, virus) rekommenderas. Administrering av blodprodukter ska övervägas vid behov. Allmänstatus och njurstatus bör övervakas hos patienter som får höga doser PHELINUN.

Incidensen av diarré, kräkningar och stomatit utgör grunden för att fastställa den dosbegränsande toxiciteten hos patienter som får höga intravenösa PHELINUN-doser i samband med autolog benmärgstransplantation. Premedicinering med cyklofosamid verkar minska svårighetsgraden av gastrointestinala skador orsakade av högdos PHELINUN. Konsultera litteraturen för ytterligare information.

Mutagenitet

Melfalan är mutagent hos djur och kromosomavvikelser har observerats hos patienter som behandlats med läkemedlet.

Karcinogenicitet

Akut myeloisk leukemi (AML) och myelodysplastiska syndrom.

Melfalan har rapporterats vara leukemogen (akut leukemi och myelodysplastiska syndrom). Det finns rapporter om akut leukemi som utvecklats efter melfalanbehandling av sjukdomar som amyloid, malignt melanom, multipelt myelom, makroglobulinemi, köldagglutininsyndrom och ovarialcancer.

Risken för utveckling av leukemi måste vägas mot den potentiella nyttan med behandlingen när man överväger att använda melfalan, i synnerhet när det används i kombination med talidomid eller lenalidomid och prednison, eftersom dessa kombinationer har visat sig öka risken för leukemi. Före,

under och efter behandlingen måste läkaren undersöka patienterna med sedvanliga kontroller för att tidigt upptäcka eventuell cancer och vid behov sätta in behandling.

Solida tumörer

Användning av alkylerande medel har kopplats till utveckling av ytterligare primärtumörer. Användning av melfalan i kombination med lenalidomid och prednison, och i mindre utsträckning i kombination med talidomid och prednison, har i synnerhet kopplats till ökad risk för solida ytterligare primärtumörer hos äldre patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom.

Tromboemboliska komplikationer

Användning av melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid eller dexametason har förknippats med en ökad risk för tromboemboliska komplikationer.

Profylaktisk behandling mot trombos måste i synnerhet övervägas hos patienter med en förhöjd riskprofil för trombos (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Eftersom patienter med nedsatt njurfunktion kan ha en betydande benmärgssuppression ska dessa patienter övervakas noga.

Clearance av melfalan kan vara reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilka även kan ha uremisk benmärgssuppression. Dosminskning kan därför vara nödvändig och dessa patienter ska kontrolleras noga (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten för melfalan följt av allogen HSCT hos barn under 2 år med AML har inte fastställts eftersom data om säkerhet och total överlevnad (OS) inte rapporteras separat för denna åldersgrupp (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Säkerheten och effekten för melfalan i en konditionering inför allogen HSCT för barn under 2 år med ALL har inte fastställts.

Melfalan ska inte användas som konditioneringsbehandling inför allogen HSCT till ungdomar över 12 år med AML på grund av ökad risk för transplantationsrelaterad mortalitet (se avsnitt 5.1).

Etanol

PHELINUN 50 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

För detta läkemedel innehåller varje flaska med spädningsvätska 0,4 g alkohol (etanol), vilket motsvarar 42 mg/ml (0,42 vikt/volympcent). Den mängd som finns i 10 ml av detta läkemedel motsvarar 10 ml öl eller 4 ml vin.

PHELINUN 200 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 1,6 g alkohol (etanol) i varje flaska med spädningsvätska, vilket motsvarar 42 mg/ml (0,42 vikt/volympcent). Den mängd som finns i 40 ml av detta läkemedel motsvarar 40 ml öl eller 17 ml vin.

Som jämförelse kan sägas att mängden alkohol i blodet hos en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl är cirka 50 mg/100 ml.

Administrering samtidigt med läkemedel som innehåller propylenglykol eller etanol kan leda till ackumulering av etanol och kan inducera biverkningar, särskilt hos små barn med låg eller omogen metabolisk kapacitet.

Vuxna

En dos på 200 mg/m² av detta läkemedel administrerat till en vuxen som väger 70 kg skulle leda till en exponering för etanol på 40 mg/kg, vilket kan öka alkoholkoncentrationen i blodet med cirka 6,67 mg/100 ml.

Mängden alkohol i detta läkemedel har sannolikt inte någon effekt på vuxna.

Barn och ungdomar

En dos på 240 mg/m² av detta läkemedel administrerat till ett barn på 8 år som väger 30 kg skulle leda till en exponering för etanol på 76,8 mg/kg etanol, vilket kan öka alkoholkoncentrationen i blodet med cirka 12,8 mg/100 ml.

En dos på 240 mg/m² av detta läkemedel administrerat till ett barn på 12 år som väger 40 kg skulle leda till en exponering för etanol på 110 mg/kg, vilket kan öka alkoholkoncentrationen i blodet med cirka 18,3 mg/100 ml.

Mängden alkohol i detta läkemedel har sannolikt effekt på barn och ungdomar. Effekterna kan visa sig som sömnhighet och beteendeförändringar. De kan också påverka barnets förmåga att koncentrera sig och utföra fysiska aktiviteter.

Detta ska beaktas hos barn och ungdomar och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Propylenglykol

PHELINUN 50 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 6,2 g propylenglykol per 10 ml spädningsvätska, vilket motsvarar 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 24,9 g propylenglykol per 40 ml spädningsvätska, vilket motsvarar 0,62 g/ml.

Samtidig administrering av substrat för alkoholdehydrogenas som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos barn under 5 år.

Propylenglykol har inte visats orsaka reproduktionstoxicitet eller utvecklingstoxicitet hos djur eller människa, men det kan nå ett foster och det har påträffats i mjölk. Administrering av propylenglykol till gravida eller ammande patienter ska därför bedömas från fall till fall.

Medicinsk övervakning krävs för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion eftersom olika biverkningar som kan hänföras till propylenglykol har rapporterats, t.ex. nedsatt njurfunktion (akut tubulär nekros), akut njursvikt och nedsatt leverfunktion.

Vid höga doser eller långvarig användning av propylenglykol har olika biverkningar rapporterats, såsom hyperosmolalitet, mjölksyraacidosis, nedsatt njurfunktion (akut tubulär nekros), akut njursvikt, kardiotoxicitet (arytmi, hypotoni), störningar i centrala nervsystemet (depression, koma, epileptiskt anfall), andningsdepression, dyspné, nedsatt leverfunktion, hemolytisk reaktion (intravaskulär hemolys) och hemoglobulinuri eller multiorgansvikt.

Biverkningarna går vanligen tillbaka efter långsam utsättning av propylenglykol, och i allvarligare fall efter hemodialys.

Medicinsk övervakning krävs.

Natrium

PHELINUN 50 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. är näst intill "natriumfritt".

PHELINUN 200 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel innehåller 62,52 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3 procent av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nalidixinsyra

Administrering av höga doser intravenöst PHELINUN tillsammans med nalidixinsyra till barn har orsakat hemorragisk enterokolit med dödlig utgång.

Busulfan

För regimen busulfan-melfalan har det i den pediatrika populationen förekommit rapporter om att administrering av melfalan inom 24 timmar efter den senaste administreringen av oralt busulfan kan påverka utvecklingen av toxicitet.

Ciklosporin

Nedsatt njurfunktion har rapporterats hos benmärgstransplanterade patienter som fått konditioneringsbehandling med intravenöst melfalan i hög dos och därefter erhållit ciklosporin för att förhindra transplantat-mot-värdsjukdom.

Försvagade levande vacciner

Risk för allmän sjukdom med dödlig utgång har beskrivits. Risken är högre hos patienter som redan har nedsatt immunförsvar på grund av sin underliggande sjukdom. Inaktivt vaccin ska därför användas i den mån sådant finns (poliomyelit).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Liksom vid all cytotoxisk behandling ska patienter av båda könen som får melfalan använda effektiva och tillförlitliga preventivmetoder i upp till sex månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av melfalan hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är inte känd, men på grund av de mutagena egenskaperna och den strukturella likheten mellan melfalan och kända teratogena föreningar finns det en risk för att melfalan orsakar fostermissbildningar hos barn till behandlade patienter.

Användning av melfalan som cancerbehandling ska undvikas när så är möjligt under graviditet, särskilt under den första trimestern. I varje enskilt fall ska nyttan av behandlingen vägas mot den potentiella risken för fostret.

HSCT är kontraindicerat för gravida kvinnor. Melfalan är därför kontraindicerat för denna indikation under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om melfalan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. På grund av melfalans mutagena egenskaper är det kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Melfalan hämmar äggstockarnas funktion hos premenopausala kvinnor, vilket hos en betydande andel av patienterna leder till amenorré.

Belägg från djurstudier visar att melfalan kan ha negativa effekter på spermatogenesisen (se avsnitt 5.3). Det är därför möjligt att melfalan kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos manliga patienter. Frysförvaring av spermier före behandling rekommenderas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Melfalan har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa biverkningar av melfalan, t.ex. illamående och kräkningar, skulle sannolikt kunna påverka denna förmåga. Detta läkemedel innehåller också alkohol, vilket sannolikt kan påverka barn och ungdomar (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var hematologisk och gastrointestinal toxicitet samt rubbningar i immunsystemet, vilka ansågs vara förväntade konsekvenser av myelosuppression. Infektioner samt akut och kronisk transplantat-mot-värdsjukdom rapporterades som de främsta orsakerna till morbiditet och mortalitet hos patienter som genomgick allogen HSCT. Benmargssvikt, stomatit, slemhinneinflammation, gastrointestinal blödning, diarré, illamående, kräkningar, amenorré, ovariella störningar och prematur menopaus rapporterades också som vanligt förekommande.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna i detta avsnitt har hämtats från information för andra läkemedel innehållande melfalan, en genomgång av den publicerade litteraturen samt från EU-databasen EudraVigilance, vad gäller användning av melfalan i en kombinationsregim till patienter som genomgår allogen HSCT. Med undantag av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, som endast identifierats hos en patient, har biverkningar som rapporterats för minst två patienter registrerats i nedanstående tabell. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna redovisas inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem enligt MedDRA	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion
	Mindre vanliga	Septisk chock
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Sekundär primärmalignitet, sekundär akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Benmargssuppression som leder till neutropeni, trombocytopeni och anemi
	Mindre vanliga	Trombotisk mikroangiopati
	Sällsynta	Hemolytisk anemi
Immunsystemet	Mycket vanliga	Akut transplantat-mot-värdsjukdom, kronisk transplantat-mot-värdsjukdom
	Sällsynta	Överkänslighet (urtikaria, ödem, hudutslag och anafylaktisk chock)
	Ingen känd frekvens	Hemofagocytisk lymfocytos
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Intrakraniell blödning
Hjärtat	Sällsynt	Hjärtstillestånd
	Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt, kardiomyopati, perikardiell utgjutning
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Blödning, djup ventrombos och lungemboli
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom, lungfibros, idiopatiskt pneumonisyndrom, lungblödning,

Organsystem enligt MedDRA	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
		andningssvikt, akut respiratorisk svikt, pneumonit
	Ingen känd frekvens	Pulmonell hypertension
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, illamående, kräkningar, stomatit, gastrointestinal blödning
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Hepatotoxicitet, venoocklusiv leversjukdom
	Sällsynta	Onormala leverfunktionsprover, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci efter hög dos
	Vanliga	Alopeci efter konventionell dos
	Mindre vanliga	Makulopapulöst utslag, alopeci
	Sällsynta	Pruritus
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Akut njurskada, njursvikt
	Ingen känd frekvens	Hemorragisk cystit, nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Amenorré, ovarialsvikt, ovarialsjukdom, prematur menopaus, azoospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Slemhinneinflammation, syndrom med multipel organsvikt, pyrexia
	Mindre vanliga	Värmekänsla, parestesi
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Förhöjt kreatinin i blodet

Beskrivning av ett urval biverkningar

Infektioner och transplantat-mot-värdsjukdom, även om de inte var direkt relaterade till melfalan, var de vanligaste orsakerna till morbiditet och mortalitet, särskilt hos patienter som genomgick allogen transplantation.

Infektioner och infestationer

Alla patienter i målpopulationen löper risk för infektioner på grund av nedsatt immunstatus. Benmärgssuppression och immunosuppressiva effekter inducerade av melfalan kan underlätta utveckling av infektioner, vilka kan få dödlig utgång vid allvarligare fall. Profylaktiska åtgärder, t.ex. administrering av antiinfektiva medel, kan vara till nytta.

Transplantat-mot-värdsjukdom

Transplantat-mot-värdsjukdom är en mycket vanlig komplikation vid allogen HSCT. Upp till 60 procent av patienterna får en akut och/eller kronisk transplantat-mot-värdsjukdom. Allvarlighetsgraden kan variera från lindrig till dödlig i de svåraste fallen. Transplantat-mot-värdsjukdom kan förhindras genom profylaktisk behandling med immunhämmare efter hematopoetisk stamcellstransplantation.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

På grundval av de identifierade säkerhetsrapporterna i litteraturen verkar den pediatrika populationen vara känsligare för att utveckla andningskomplikationer än vuxna. I synnerhet rapporterades dödliga andningskomplikationer oftare hos barn under 2 år än hos äldre barn och ungdomar.

Magtarmkanalen

På grundval av de identifierade säkerhetsrapporterna i litteraturen verkar den pediatrika populationen vara känsligare för att utveckla gastrointestinala komplikationer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Gastrointestinala effekter som illamående och kräkningar är de mest sannolika tecknen på akut intravenös överdosering. Skador på slemhinnorna i magtarmkanalen kan också förekomma. Diarré, ibland blodblandad, har rapporterats efter intravenös överdosering. Den viktigaste toxiska effekten är benmärgssuppression som leder till anemi, neutropeni och trombocytopeni.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Blodstatus ska övervakas noga i minst fyra veckor efter en överdosering tills det finns tecken på återhämtning.

Behandlingen ska vara symtomatisk: blodtransfusion, antibiotika, hematopoetisk tillväxtfaktor om så krävs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel och immunmodulerande medel, alkylerande medel, kvävesenapsgasanaloger, ATC-kod: L01AA03.

Verkningsmekanism

Melfalan är ett bifunktionellt alkylerande medel som förhindrar delning och replikation av DNA. Bildandet av karbonintermediärer från var och en av de två bis-2-kloretylgrupperna möjliggör alkylering genom kovalent bindning till 7-kväve från guanin i DNA, varvid korsbindning sker mellan de två DNA-strängarna och cellreplikationen förhindras.

Klinisk säkerhet och effekt

Dokumentationen om säkerhet och effekt av PHELINUN i kombination med andra cytotoxiska läkemedel bygger på en litteraturgranskning. Totalt finns studierapporter om effektresultat för 3 096 patienter, varav 607 kom från studier med resultat endast för den pediatrika populationen (under 18 år). Effektmått i dessa studier var total överlevnad (OS), sjukdomsfri överlevnad (DFS), händelsefri överlevnad (EFS) och behandlingsrelaterad mortalitet (NRM). Resultat av publicerade kliniska studier som stöder effekten av melfalan sammanfattas nedan, med separat redovisning för vuxna respektive barn.

Vuxna

Baron et al., 2015

Denna retrospektiva studie, utförd av arbetsgruppen för akut leukemi i European Group for Blood and Marrow Transplantation, jämförde resultaten för en kohort bestående av 394 AML-patienter som fick HSCT från ett syskon, efter fludarabin-busulfan (n = 218) eller fludarabin-melfalan (n = 176). Busulfandosen varierade mellan 7,1 och 8,9 mg/kg (oralt) eller mellan 6,0 och 6,9 mg/kg (intravenöst). Melfalandosen varierade mellan 130 och 150 mg/m². Båda ansågs som RIC (konditionering med reducerad intensitet).

Man såg en statistiskt signifikant minskning av risken för recidiv efter 2 år för fludarabin-melfalan (FM) jämfört med fludarabin-busulfan (FB) hos AML-patienter (FM 20 %, FB 30 %; p = 0,007), vilket bekräftades i en multivariatanalys (HR 0,5; 95 % CI 0,3-0,8, p = 0,01).

Kawamura et al., 2017

Denna retrospektiva studie utförd i Japan jämförde transplantationsresultatet för patienter 50 år och äldre med AML, ALL eller MDS efter fludarabin med melfalan (140 mg/m² i.v.) (FM, n = 423), fludarabin med medelhöga doser busulfan (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n = 463) och fludarabin med högre doser busulfan (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n = 721). FM och FB2 bedöms som RIC-regimer och FB4 bedöms som en MAC-regim. Det fanns en statistiskt signifikant minskning av återfallsrisken år 3 med fludarabin-melfalan jämfört med fludarabin-busulfan i medelhög dos (FB2) hos AML/ALL/MDS-patienter (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; p = 0,0027), bekräftad i multivariatanalys (HR 0,56, 95 % CI 0,42–0,74, p < 0,001).

Eom et al., 2013

Denna fall-kontrollstudie utförd i Sydkorea på högriskpatienter med ALL i första eller andra komplett remission, jämförde utfallen efter RIC (melfalan 140 mg/m² och fludarabin 150 mg/m²; n = 60) eller MAC (TBI 13,2 Gy + cyklofosfamid 120 mg/kg; n = 120) allogent HSCT. Frekvensen OS vid år 5 var 54,5 % för fludarabin-melfalan. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan OS-frekvensen år 5 för fludarabin-melfalan jämfört med TBI-cyklofosfamid hos högriskpatienter med ALL, trots att RIC-patienterna var äldre eller hade fler samtidiga sjukdomar och därför inte var lämpliga för myeloablative konditionering.

Pediatrik population

Maligna hematologiska sjukdomar

I tre retrospektiva studier visades säkerheten och effekten av PHELINUN i kombination med andra cytotoxiska läkemedel inför allogent HSCT i den pediatrika populationen med maligna hematologiska sjukdomar, bland annat AML och MDS.

Lucchini et al. 2017

Denna retrospektiva studie, utförd av arbetsgruppen för akut leukemi i European Group for Blood and Marrow Transplantation, jämförde resultaten för barn > 2 till < 18 år som genomgick en första allogent HSCT från ett matchande syskon eller en obestämd donator för AML vid CR1 efter antingen busulfan-cyklofosfamid-melfalan (140 mg/m²) (n = 133), busulfan-cyklofosfamid (n = 389) eller TBI-cyklofosfamid (n = 109). Alla bedöms som MAC-behandling.

En statistiskt signifikant minskning av återfallsfrekvensen år 5 noterades för busulfan-cyklofosfamid-melfalan (BuCyMel) jämfört med TBI-cyklofosfamid (TBICy) och busulfan-cyklofosfamid (BuCy): (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %; p < 0,01) bekräftat i multivariatanalys (OR 0,44, 95 % CI 0,25-0,80; p < 0,01).

OS-frekvens och NRM-frekvens år 5 för BuCyMel-behandlingen var 76,6 % och 10,8 %, utan statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna i OS- eller NRM-frekvens år 5 i en multivariatanalys.

Locatelli et al., 2015

Denna retrospektiva studie, utförd av AIEOP-gruppen, analyserade resultaten från 143 barn, däribland 39 patienter i åldern 0–1 år och 17 patienter i åldern 1–2 år som genomgick allogent HSCT för konsolidering av remission efter uppnådd CR1 vid AML. Konditioneringsregimen var busulfan, cyklofosfamid och melfalan (140 mg/m²).

I en undergruppsanalys av olika ålderskategorier (< 1 år, 1–2 år, 2–10 år, > 10 år) såg man ingen statistiskt signifikant skillnad i sjukdomsfri överlevnad vid år 8. Ingen analys av sambandet mellan ålder och effektmått total överlevnad (OS) och transplantationsrelaterad mortalitet (TRM) utfördes.

Strahm et al., 2011

I denna retrospektiva studie, utförd av European Working Group of MDS in Childhood, analyserades 97 barn med MDS behandlade med allogen HSCT efter induktion med BuCyMel (melfalan 140 mg/m², engångsdos). OS-frekvens var 63 %, EFS-frekvens 59 % och recidivfrekvens 21 % vid år 5.

Studien av Lucchini et al., 2017, omfattade inte barn under två års ålder. Studien av Locatelli et al., 2015, rapporterade inte OS, säkerhetsdata eller TRM separat för denna ålderskategori. I studien utförd av Sauer et al., 2019, som undersökte BuCyMel-regimen hos barn med AML, korrelerade TRM med åldern hos 9 % av barnen under 12 år, och hos 31 % av äldre barn och ungdomar. Säkerheten och effekten för barn under 2 år med AML har därmed inte fastställts och melfalan ska inte användas till barn > 12 år med AML (se avsnitt 4.4).

Icke-maligna hematologiska sjukdomar

I tio studier undersöktes säkerheten och effekten av PHELINUN i kombination med andra cytotoxiska läkemedel inför allogen HSCT hos totalt 504 patienter, inklusive barn (ålder 2 månader–18 år) med icke-maligna hematologiska sjukdomar som talassemi, sicklecellsjukdom, hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH) och X-bunden lymfoproliferativ sjukdom, kombinerad immunbrist och vanlig variabel immunbrist, svår kombinerad immunbrist (SCID), benmärgssjukdomar med non-Fanconi-anemi och metabola sjukdomar.

De flesta studierna använde en RIC-regim med alemtuzumab, fludarabin och melfalan 140 mg/m². Den största studien utfördes av Marsch et al. 2015.

Marsh et al. 2015

I denna retrospektiva studie av allogen HSCT vid icke-maligna hematologiska sjukdomar, fick 210 barn en RIC-regim med alemtuzumab, fludarabin och melfalan 140 mg/m². Rapporterad total överlevnad år 1 var 78 % och år 3 var den 69 %. Händelsefri överlevnad (EFS) år 3 var 84 % för patienter som genomgick transplantation med HLA-matchad besläktad donator, jämfört med 64 %, 57 % och 14 % för patienter som genomgick transplantation med en matchad ej besläktad donator, donator med 1 ej matchande allel eller donator med 2 ej matchande alleler ($p < 0,01$). Fem procent av patienterna behövde upprepade transplantationer på grund av förlorat transplantat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av oralt melfalan varierar kraftigt, både avseende tid till första detektion av läkemedlet i plasma och maximal plasmakoncentration.

I studier av absolut biotillgänglighet för melfalan varierade den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten från 56 % till 85 %.

Intravenös administrering kan användas för att undvika variationerna i absorption vid myeloablativ behandling.

Distribution

Melfalan distribueras i de flesta av kroppens vävnader. Bindningen till plasmaproteiner är måttlig, varierande från 69 % till 78 %. Det finns belägg för att proteinbindningen är linjär vid de plasmakoncentrationer som vanligen uppnås med standarddoser, men att bindningen kan bli koncentrationsberoende vid de koncentrationer som ses vid högdosterapi. Serumalbumin är det viktigaste bindande proteinet och står för cirka 55–60 % av bindningen, medan 20 % är bundet till α 1-syraglykoprotein. Studier av melfalanbindningen har också påvisat en irreversibel komponent som kan hänföras till alkyleringsreaktionen med plasmaproteiner.

Hos 28 patienter med olika maligniteter som fick doser på mellan 70 och 200 mg/m² kroppsytta som infusion under 2–20 minuter, var den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state och centralt kompartiment 40,2 ± 18,3 liter respektive 18,2 ± 11,7 liter.

Melfalan penetrerar blod-hjärnbarriären i begränsad omfattning. Flera prövare har tagit prov på cerebrospinalvätska och inte funnit någon mätbar mängd av läkemedlet. Låga koncentrationer i cerebrospinalvätska (~ 10 % av plasmakoncentrationen) observerades i en enda högdosstudie på barn.

Metabolism

Kemisk hydrolys av melfalan till monohydroximelfalan och dihydroximelfalan är de viktigaste nedbrytningsvägarna hos människa. Dessa metaboliter är inaktiva.

In vivo- och *in vitro*-data tyder på att spontan nedbrytning snarare än enzymatisk metabolism är den viktigaste faktor som bestämmer läkemedlets halveringstid hos människa.

Eliminering

Hos 15 barn och 11 vuxna som fick höga doser melfalan intravenöst (140 mg/m² kroppsytta) med forcerad diures, var den genomsnittliga initiala och terminala halveringstiden 6,5 ± 3,6 min. respektive 41,4 ± 16,5 min. Initiala och terminala halveringstider på i genomsnitt 8,8 ± 6,6 min. respektive 73,1 ± 45,9 min. uppmättes hos 28 patienter med olika maligniteter som fick doser mellan 70 och 200 mg/m² kroppsytta som infusion under 2–20 minuter. Genomsnittlig clearance var 564,6 ± 159,1 ml/minut.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan vara lägre vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre

Inget samband har påvisats mellan ålder och melfalan-clearance eller mellan ålder och melfalans terminala halveringstid (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenitet

Melfalan var mutagent hos *Salmonella typhimurium*. Melfalan orsakade kromosomavvikelser *in vitro* (däggdjursceller) och *in vivo* (gnagare).

Klinisk information om melfalans potentiella toxicitet finns i avsnitt 4.4 och 4.6.

Karcinogenicitet

Melfalan har, liksom andra alkyliserande medel, rapporterats kunna orsaka leukemi. Rapporter om akut leukemi som utvecklats efter melfalanbehandling av sjukdomar som amyloid, malignt melanom, multipelt myelom, makroglobulinemi, köldagglutinin syndrom och ovarialcancer har förekommit.

Den potentiella nyttan med melfalanbehandlingen måste vägas mot den eventuella risken.

Reproduktionstoxicitet och fertilitet

Melfalan var teratogent hos råttor efter en engångsdos i studier av reproduktionstoxicitet. I studier av reproduktionstoxicitet vid upprepad dosering var melfalan toxiskt för moderdjuret och orsakade missbildningar hos avkomman.

En engångsdos av melfalan till hanmöss inducerade cytotoxicitet och kromosomavvikelse i spermieceller. Hos honmöss sågs en minskad kullstorlek. Även efter återhämtning minskade kullstorleken över tid, vilket sattes i samband med ett minskat antal folliklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Saltsyra (för pH-justering)

Povidon

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

Propylenglykol

Etanol

Natriumcitrat

6.2 Inkompatibiliteter

PHELINUN är inte kompatibelt med infusionslösningar som innehåller glukos.

Endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion rekommenderas.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de läkemedel som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

PHELINUN 50 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

PHELINUN 200 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Oöppnad injektionsflaska

30 månader.

Efter beredning och spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning och spädning har visats under 1,5 timme vid 25 °C. Den totala tiden från beredning och spädning till avslutad infusion ska därför inte överskrida 1,5 timme.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiderna under användning och förvaringsförhållandena före användning.

Den färdigberedda lösningen ska inte förvaras i kylskåp eftersom det då bildas en fällning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver

Injektionsflaska av typ I-glas med propp av klorbutylgummi, förseglad med snäpplock av aluminium.

Spädningsvätska

Injektionsflaska av typ I-glas med propp av klorbutylgummi, förseglad med snäpplock av aluminium.

Förpackningsstorlek: en injektionsflaska innehåller 50 mg eller 200 mg melfalan och en injektionsflaska innehåller 10 ml eller 40 ml spädningsvätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av PHELINUN lösning

Pulvret ska beredas omedelbart när injektionsflaskan öppnats.

PHELINUN ska beredas vid en temperatur under 25 °C, genom att det frystorkade pulvret blandas med 10 ml eller 40 ml spädningsvätska och omedelbart skakas kraftigt tills en klar lösning utan synliga partiklar har erhållits. Använd endast lösningen om den är klar och fri från partiklar.

Om inte koncentratet administreras i en snabbt avgiven infusionslösning via injektionssport måste lösningen spädas ytterligare innan den ges, med lämplig volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska för att erhålla en slutlig koncentration på 0,45–4,0 mg/ml.

PHELINUN koncentrat och vätska har begränsad stabilitet och ska beredas omedelbart före användningen.

Från beredning och spädning av lösningen i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska till avslutad infusion får det gå högst 1,5 timme.

Hantering och kassering

Rutiner för säker hantering och kassering av cancerläkemedel måste följas av sjukvårdspersonal och annan medicinsk personal, och ska uppfylla gällande rekommendationer för cytotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.2).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Italien

Tfn: +39 0240700445

E-post: adienne@adienne.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1487/001

EU/1/20/1487/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 novembre 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PHELINUN 50 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning
melfalan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 50 mg melfalan (som melfalanhydroklorid)
Efter beredning med 10 ml spädningsvätska är lösningens slutliga koncentration 5 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Pulver: saltsyra och povidon

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor, propylenglykol, etanol och natriumcitrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska med 50 mg pulver
En injektionsflaska med 10 ml spädningsvätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Intravenös användning efter beredning och spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter beredning/spädning: läkemedlet ska användas omedelbart.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla.
Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1487/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska med pulver

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

PHELINUN 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

melfalan

Intravenös användning efter beredning och spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg

6. ÖVRIGT

Cytostatikum

ADIENNE S.r.l. S.U.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska med spädningsvätska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska till PHELINUN 50 mg

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Endast avsett för spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml

6. ÖVRIGT

ADIENNE S.r.l. S.U.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PHELINUN 200 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning
melfalan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 200 mg melfalan (som melfalanhydroklorid)
Efter beredning med 40 ml spädningsvätska är lösningens slutliga koncentration 5 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Pulver: saltsyra och povidon

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor, propylenglykol, etanol och natriumcitrat. **Se bipacksedeln för ytterligare information.**

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med 200 mg pulver
En injektionsflaska med 40 ml spädningsvätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Intravenös användning efter beredning och spädning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter beredning/spädning ska läkemedlet användas omedelbart.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla.
Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1487/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Injektionsflaska med pulver

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PHELINUN 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
melfalan

Intravenös användning efter beredning och spädning.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 200 mg melfalan (som melfalanhydroklorid)

Efter beredning med 40 ml spädningsvätska är lösningens slutliga koncentration 5 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: saltsyra och povidon. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med 200 mg pulver

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Intravenös användning efter beredning och spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter beredning/spädning ska läkemedlet användas omedelbart.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1487/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska med spädningsvätska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska till PHELINUN 200 mg

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Endast avsett för spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 ml

6. ÖVRIGT

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

PHELINUN 50 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning melfalan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad PHELINUN är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får PHELINUN
3. Hur du får PHELINUN
4. Eventuella biverkningar
5. Hur PHELINUN ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad PHELINUN är och vad det används för

PHELINUN innehåller den aktiva substansen melfalan, som tillhör en grupp läkemedel som kallas cytostatika (eller kemoterapi). Det verkar genom att minska antalet av vissa celler.

PHELINUN kan användas ensamt eller i kombination med andra läkemedel eller helkroppsstrålning för behandling av:

- olika typer av benmärgscancer: multipelt myelom, akut lymfatisk leukemi (ALL) och akut myeloisk leukemi (AML)
- malignt lymfom (Hodgkins lymfom och non-Hodgkins lymfom) – cancer som drabbar vissa typer av vita blodkroppar som kallas lymfocyter (celler som bekämpar infektioner)
- neuroblastom, en typ av cancer i onormala nervceller i kroppen
- framskriden äggstockscancer
- framskriden bröstcancer

PHELINUN används också, och då i kombination med andra cytostatika, som förberedande behandling **inför transplantation av blodstamceller** för behandling av blodcancer hos vuxna, och för behandling av såväl cancer som andra sjukdomar i blodet hos barn.

2. Vad du behöver veta innan du får PHELINUN

Om du undrar över något, tveka inte att fråga läkaren om råd.

Du får inte behandlas med PHELINUN

- om du är allergisk mot melfalan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du är gravid (gäller endast behandling inför transplantation av blodstamceller) eller ammar.

Varningar och försiktighet

Om du ska behandlas med melfalan kommer ditt blod att kontrolleras noga eftersom detta läkemedel är ett kraftfullt cellgift (cytotoxisk substans) som gör att antalet blodkroppar minskar drastiskt.

Innan du behandlas med melfalan måste du tala om för läkaren om något av följande gäller dig:

- Du har nyligen strålbehandlats eller fått cancerläkemedel, då dessa ofta minskar antalet blodkroppar.
- Du har tecken på infektion (feber, frossa osv.). Om du ska behandlas med melfalan kan läkaren skriva ut andra läkemedel, såsom antibiotika eller läkemedel mot svamp- eller virusinfektion, för att förhindra infektioner. Läkaren ger dig eventuellt också blodprodukter (t.ex. röda blodkroppar och blodplättar).
- Om du ska vaccineras eller nyligen har vaccinerats. Vissa levande men försvagade vacciner (t.ex. polio, mässling, påssjuka och röda hund) kan orsaka en infektion om du får dem samtidigt som du behandlas med melfalan.
- Om du har njurproblem eller njursvikt (njurarna fungerar inte tillräckligt väl). I så fall måste PHELINUN-dosen minskas.
- Om du någon gång har haft en blodpropp i en ven (trombos). Melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid eller dexametason kan öka risken för blodproppar. Läkaren kan då besluta att ge dig läkemedel för att förhindra detta.

Tillräckligt med vätska i kroppen och forcerad diures (du får stora mängder vätska genom dropp i en ven för att producera mycket urin) rekommenderas i samband med melfalan-behandling.

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar kan ha större risk att få allvarliga komplikationer i luftvägarna och magtarmkanalen. Tala omedelbart med läkaren eller sjuksköterskan om några andningsbesvär eller besvär från magtarmkanalen uppkommer.

Melfalan ska inte användas som förberedande behandling inför transplantation av blodstamceller till ungdomar över 12 år med akut myeloisk leukemi.

Säkerheten och effekten för melfalan som förberedande behandling inför transplantation av blodstamceller hos barn under 2 år som behandlas för akut myeloisk leukemi eller akut lymfatisk leukemi har inte fastställts.

Andra läkemedel och PHELINUN

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tala i synnerhet om för läkaren eller sjuksköterskan om du tar något av följande:

- Andra cytostatika (kemoterapi).
- Vaccin eller om du nyligen har vaccinerats (se ”Varningar och försiktighet”) eftersom det finns en risk för allmän sjukdom som kan vara dödlig.
- Nalidixinsyra (ett antibiotikum mot urinvägsinfektioner). Det kan hos barn orsaka en blödande inflammation i tarmen (enterokolit) som kan vara dödlig om det ges i kombination med melfalan.
- Busulfan (används för behandling av vissa typer av cancer). Det finns rapporter om att administrering av melfalan inom 24 timmar efter den senaste behandlingen med busulfan som tas via munnen kan ge skadliga reaktioner hos barn.

Fall av nedsatt njurfunktion har rapporterats när ciklosporin använts för att förhindra transplantat-mot-värdsjukdom efter transplantation av blodstamceller.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.

Graviditet

Gravida kvinnor får inte göra transplantation av blodstamceller. Melfalan rekommenderas inte till gravida för de övriga indikationerna eftersom det kan orsaka permanenta fosterskador.

Om du redan är gravid måste du tala med läkaren innan du behandlas med melfalan. Du och läkaren måste överväga risker och fördelar med att du behandlas med melfalan, både för dig och ditt barn.

Du måste använda preventivmedel så att du inte blir gravid medan du eller din partner behandlas med melfalan, och i 6 månader efter behandlingen.

Amning

Det är inte känt om melfalan passerar över i bröstmjölk. Amma inte medan du behandlas med PHELINUN.

Fertilitet

Melfalan kan påverka äggstockar och sperma, vilket kan leda till infertilitet (oförmåga att få barn). Hos kvinnor kan ägglossningen upphöra, och därmed även menstruationen (s.k. amenorré). Baserat på resultat från djurstudier kan mängden livsdugliga spermier hos män minska eller helt försvinna. Män rekommenderas därför att söka råd om spermakonsivering före behandlingen.

Preventivmedel för män och kvinnor

Män och kvinnor som får melfalan måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 6 månader efteråt.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka illamående och kräkningar, vilket kan minska din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Detta läkemedel innehåller också alkohol, vilket sannolikt kan påverka barn och ungdomar (mer information finns nedan).

PHELINUN innehåller etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 0,4 g alkohol (etanol) i varje flaska med spädningsvätska, vilket motsvarar 42 mg/ml (0,42 vikt/volympcent). Mängden alkohol i vätskeflaskan motsvarar 10 ml öl eller 4 ml vin.

Vuxna

Mängden alkohol i detta läkemedel har sannolikt inte någon effekt på vuxna.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan förändra effekterna av andra läkemedel.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du använder andra läkemedel.

Om du är gravid eller ammar, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Se även information under avsnittet "Graviditet" ovan.

Om du har ett alkoholberoende, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Mängden alkohol i detta läkemedel har sannolikt effekt på barn och ungdomar. Effekterna kan visa sig som sömnhet och beteendeförändringar. De kan också påverka barnets förmåga att koncentrera sig och utföra fysisk aktivitet. Om du har epilepsi eller problem med levern, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan förändra effekterna av andra läkemedel.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du använder andra läkemedel.

Om du är gravid eller ammar, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Se även information under avsnittet "Graviditet" ovan.

Om du har ett alkoholberoende, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

PHELINUN innehåller propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 6,2 g propylenglykol per 10 ml spädningsvätska, vilket motsvarar 0,62 g/ml.

Om ditt barn är yngre än 5 år, tala med läkare eller apotekspersonal innan du ger barnet detta läkemedel, i synnerhet om barnet redan använder andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol.

Om du är gravid eller ammar ska du inte ta detta läkemedel såvida inte din läkare har rekommenderat det. Se även information under avsnittet ”Graviditet” ovan.

Om du har en lever- eller njursjukdom ska du inte ta detta läkemedel såvida inte din läkare har rekommenderat det. Läkaren kan eventuellt behöva göra extra kontroller medan du använder detta läkemedel.

Propylenglykol i detta läkemedel kan ha samma effekter som att dricka alkohol och ökar sannolikheten för biverkningar.

Använd endast detta läkemedel om det rekommenderats av läkare. Läkaren kan eventuellt behöva göra extra kontroller medan du använder detta läkemedel.

PHELINUN innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska och är således näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du får PHELINUN

PHELINUN ska alltid ges av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av användning av cancerläkemedel eller av stamcellstransplantation.

Läkaren beräknar dosen PHELINUN utifrån din kroppsytta eller vikt, din sjukdom och hur väl dina njurar fungerar.

Om PHELINUN ges som förberedande behandling inför transplantation av blodstamceller ges det alltid i kombination med andra läkemedel.

Användning för vuxna

Rekommenderad dos är 100–200 mg/m² kroppsytta. Dosen kan delas upp i lika stora doser under 2–3 dagar i följd.

Användning för barn och ungdomar

Rekommenderad dos är 100–240 mg/m² kroppsytta. Dosen kan delas upp i lika stora doser under 2–3 dagar i följd.

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

En lägre dos ges vanligen beroende på hur svåra njurproblemen är.

Administrering

PHELINUN ges som infusion (dropp) i en ven.

Om PHELINUN av misstag ges utanför venen i den omgivande vävnaden, eller om det sker ett läckage från venen till den omgivande vävnaden, ska infusionen av PHELINUN omedelbart avbrytas eftersom det kan orsaka allvarliga vävnadsskador. Detta ger oftast symtom i form av stickande och brännande smärta. Om patienten inte kan uttrycka att han eller hon känner smärta måste andra tecken observeras, t.ex. rodnad eller svullnad på injektionsstället.

Om du har fått för stor mängd av PHELINUN

Om du tror att du har fått för mycket läkemedel eller att en dos har missats ska du tala om det för läkaren eller sjuksköterskan.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av följande biverkningar.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Transplantat-mot-värdsjukdom efter transplantation av blodstamceller (detta innebär att de transplanterade cellerna angriper din kropp, något som kan vara livshotande)
- Minskat antal cirkulerande blodkroppar och blodplättar, vilket kan leda till anemi (minskat antal röda blodkroppar), onormal blödning och blåmärken
- Alopeci (håravfall) – vid höga doser

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Infektion som ibland kan vara allvarlig och livshotande
- Blödning i magtarmkanalen
- Illamående
- Kräkningar
- Diarré
- Inflammation i och runt munnen (stomatit)
- Problem i två eller flera organsystem som kan orsaka obehag och vara livshotande
- Feber, frossa
- Utebliven menstruation (amenorré)
- Rubbningar i fortplantningsorganen hos kvinnor, vilket kan orsaka nedsatt äggstocksfunction och för tidigt klimakterium
- För män: avsaknad av spermier i sädesvätskan (azoospermi)
- Alopeci (håravfall) – vid normala doser

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Septisk chock (ett allvarligt tillstånd som inträffar då en kraftig infektion leder till lågt blodtryck och lågt blodflöde)
- Förvärring eller återfall av cancersjukdom, ny cancer
- Leukemi, myelodysplastiskt syndrom (en viss typ av blodcancer)
- Problem med luftvägarna: andningssvårigheter, andfäddhet (akut andnödssyndrom), lunginflammation (pneumonit, idiopatiskt pneumonisyndrom), förtjockad vävnad i lungorna (interstitiell lungsjukdom, lungfibros), blödning i lungorna
- Blodproppar i små blodkärl i hela kroppen som skadar hjärnan, njurarna och hjärtat
- Blödning i hjärnan
- Leversjukdomar: skador på levern, tilltäppning av ven i levern
- Hudsjukdomar: rodnad hud med små knölar som flyter samman (makulopapulöst utslag)
- Njurskador (akut njurskada, nefrotiskt syndrom), nedsatt njurfunktion

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Allvarliga och ibland dödliga allergiska reaktioner. Tecken på detta kan vara nässelutslag, ödem, hudutslag, medvetslöshet, ansträngd andning, lågt blodtryck, hjärtsvikt och död
- Kollaps (på grund av hjärtstopp)
- Klåda
- Leverproblem som kan visa sig i blodprover eller orsaka gulsot (guldfärgning av ögonvitor och hud)
- En sjukdom där de röda blodkropparna bryts ner för tidigt – detta kan göra att du känner dig mycket trött, andfädd och yr, får ont i huvudet eller guldfärgning av hud eller ögonvitor

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- Hjärt-kärlsjukdomar: avvikelser i hjärtats pumpförmåga, vilket leder till vätskeansamling, andfäddhet, trötthet (hjärtsvikt, kardiomyopati), samt vätska runt hjärtat (perikardiell utgjutning)
- Förhöjt blodtryck i lungans artärer
- Blåskatarr (inflammation i urinblåsan) med blod i urinen
- Allvarliga inflammatoriska och immunologiska komplikationer (hematofagocytisk lymfocytos)
- Allvarliga hudskador (t.ex. sår, blåsor, fjällning och i svåra fall hudavlossning) som kan förekomma över hela kroppen och vara livshotande (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)
- Förhöjt kreatinin i blodet
- Blödning
- Blodproppar som bildas i en djup ven, särskilt i benen (djup ventrombos) och täpper till en lungartär (lungemboli)

Patienter med allvarliga blodsjukdomar kan känna sig varma eller få stickningar.

Barn och ungdomar kan vara känsligare för allvarliga komplikationer i luftvägarna och magtarmkanalen.

Om du får en biverkning som inte nämns i denna information eller om någon av biverkningarna blir allvarlig, tala med läkare eller apotekspersonal.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur PHELINUN ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen efter ”EXP”.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i skydd mot kyla.

Förvara flaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är melfalan. En flaska med pulver innehåller 50 mg melfalan (som melfalanhydroklorid). Efter beredning med 10 ml spädningsvätska är lösningens slutgiltiga koncentration 5 mg/ml melfalan.
- Övriga innehållsämnen är:
Pulver: saltsyra och povidon
Spädningsvätska: vatten för injektion, propylenglykol, etanol och natriumcitrat (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

PHELINUN är ett pulver och en vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pulvret levereras i en klar injektionsflaska av glas som innehåller ett vitt till ljusgult pulver eller en kaka. Spädningsvätskan är en färglös, klar lösning som levereras i en klar injektionsflaska av glas.

En förpackning PHELINUN innehåller: en injektionsflaska med 50 mg pulver (melfalan) och en injektionsflaska med 10 ml vätska.

Innehavare av godkännande för försäljning

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italien
Tfn: +39 0240700445
E-post: adienne@adienne.com

Tillverkare

NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italien
Tfn: +39 0331 581111

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italien
Tel. +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Denna bipacksedel ändrades senast i månad ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>
Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

PHELINUN 50 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Liksom vid all högdoskemoterapi måste ett antal försiktighetsåtgärder vidtas vid beredning och hantering av detta läkemedel för att garantera att hälso- och sjukvårdspersonalen samt deras omgivning skyddas, med beaktande av de säkerhetsåtgärder som krävs för patienten.

Förutom sedvanliga försiktighetsåtgärder för att upprätthålla steriliteten hos injicerbara läkemedel måste man:

- använda långärmade kläder med åtsittande muddar för att förhindra stänk av lösningen på huden
- använda operationsmunskydd för engångsbruk och skyddsglasögon
- ta på engångshandskar efter aseptisk handtvätt
- bereda lösningen på ett därför avsett särskilt område
- avbryta infusionen vid extravasering
- kassera det material som använts för beredning av lösningen (sprutor, kompresser, beredningsyta, injektionsflaska) i behållare avsedda för detta ändamål
- förstöra kontaminerat avfall
- hantera utsöndringar och kräkningar med försiktighet.

Om PHELINUN oavsiktligt kommer i kontakt med huden måste hudområdet omedelbart tvättas noga med tvål och vatten.

Vid oavsiktlig kontakt med ögon eller slemhinnor ska dessa sköljas med rikligt med vatten.

Inandning av läkemedlet ska undvikas.

Gravida kvinnor ska undvika att hantera cytostatika.

Tromboemboliska komplikationer

Trombosprofylax måste ges minst under de första fem behandlingsmånaderna, i synnerhet till patienter med högre risk för trombos. Beslut om att vidta förebyggande åtgärder mot trombos ska fattas efter noggrann bedömning av den enskilda patientens underliggande riskfaktorer (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Om en patient drabbas av tromboemboliska komplikationer måste behandlingen avbrytas och standardbehandling med antikoagulantia inledas. Så snart patienten stabiliserats på antikoagulantia och komplikationerna till följd av den tromboemboliska händelsen är under kontroll, kan melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason återupptas med den ursprungliga dosen efter utförd nytta-riskbedömning. Patienten måste fortsätta med antikoagulantia under behandlingen med melfalan.

Dosering

Vuxna

Högdosbehandling vid multipelt myelom, malignt lymfom (Hodgkin, non-Hodgkin), akut lymfatisk och myeloisk leukemi (ALL och AML), äggstockscancer och adenokarcinom i bröstkörteln

Doseringsregimen är följande: en dos på 100–200 mg/m² kroppsytan (cirka 2,5–5,0 mg/kg kroppsvikt). Dosen kan delas upp i lika stora doser under 2–3 på varandra följande dagar. Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation krävs efter doser som överstiger 140 mg/m² kroppsytan.

Maligna hematologiska sjukdomar, inför allogen hematopoetisk stamcellstransplantation

Rekommenderad dos är 140 mg/m² som en engångsinfusion, eller 70 mg/m² en gång dagligen under två dagar i följd.

Pediatrik population

Högdosbehandling vid akut lymfatisk och myeloisk leukemi

Doseringsregimen är följande: en dos på 100–200 mg/m² kroppsytan (cirka 2,5–5,0 mg/kg kroppsvikt). Dosen kan delas upp i lika stora doser under 2–3 på varandra följande dagar. Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation krävs efter doser som överstiger 140 mg/m² kroppsytan.

Neuroblastom hos barn

Rekommenderad dos för att konsolidera en respons som erhållits med konventionell behandling är en engångsdos på mellan 100 mg/m² och 240 mg/m² kroppsytan (ibland uppdelat i lika stora doser under 3 dagar i följd), tillsammans med autolog hematopoetisk stamcellstransplantation. Infusionen ges antingen ensamt eller i kombination med strålbehandling och/eller andra cytostatika.

Hematologiska sjukdomar, inför allogen hematopoetisk stamcellstransplantation

Rekommenderad dos:

- Maligna hematologiska sjukdomar: 140 mg/m² som en engångsinfusion.
- Icke-maligna hematologiska sjukdomar: 140 mg/m² som en engångsinfusion, eller 70 mg/m² en gång dagligen under 2 dagar i följd.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen dosrekommendation för administrering av PHELINUN till äldre.

Till äldre används emellertid ofta konventionella doser av melfalan.

Erfarenheten av att använda höga doser melfalan till äldre patienter är begränsad. Adekvat allmäntillstånd och organfunktion hos patienten bör säkerställas innan höga doser melfalan ges till äldre.

Nedsatt njurfunktion

Dosen ska justeras till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Clearance av melfalan kan variera, men kan vara reducerad vid nedsatt njurfunktion.

En hög dos av melfalan med hematopoetisk stamcellsräddning har använts framgångsrikt även till dialysberoende patienter med njursvikt i slutstadiet.

Vid höga intravenösa doser av melfalan (100–240 mg/m² kroppsyta), beror behovet av dosminskning på graden av nedsatt njurfunktion, om hematopoetiska stamceller har getts eller inte, samt på behandlingsbehovet. Injektion av melfalan i doser över 140 mg/m² ska inte ges utan hematopoetisk stamcellsräddning.

Beredning av PHELINUN lösning

Använd inte detta läkemedel om det finns synliga tecken på försämring.

PHELINUN ska beredas vid en temperatur under 25 °C genom att det frystorkade pulvret blandas med 10 ml spädningvätska och omedelbart skakas kraftigt tills en klar lösning utan synliga partiklar erhålls. Använd endast lösningen om den är klar och fri från partiklar.

Om inte koncentratet administreras i en snabbt avgiven infusionslösning via injektionsport måste lösningen spädas ytterligare innan den ges, med lämplig volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska för att erhålla en slutlig koncentration på 0,45–4,0 mg/ml.

PHELINUN koncentrat och vätska har begränsad stabilitet och ska beredas omedelbart före användningen. Från beredning och spädning av lösningen i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska till avslutad infusion får det gå högst 1,5 timme.

PHELINUN är inte kompatibelt med infusionslösningar som innehåller glukos.

Endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion rekommenderas.

Vid synlig grumling eller kristallisering i den beredda eller utspädda lösningen måste beredningen kasseras.

Administreringssätt

PHELINUN är endast avsett för intravenös användning.

Det kan finnas risk för extravasation om PHELINUN ges via perifer intravenös administreringsväg. Vid extravasering ska administreringen omedelbart avbrytas och central venkateter användas.

Det rekommenderas att PHELINUN som koncentrat (5 mg/ml) injiceras långsamt i porten till en snabb infusionslösning.

Om högdos PHELINUN administreras, med eller utan transplantation, rekommenderas administrering av utspädd lösning genom en central venkateter för att undvika extravasering. Om långsam injektion av koncentratet (5 mg/ml) i en snabb infusionslösning inte är lämplig kan PHELINUN administreras efter ytterligare spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning i en långsamt avgiven lösning i infusionspåse.

Om PHELINUN späds ytterligare i en infusionslösning minskas dess stabilitet och nedbrytningstakten ökar snabbt med stigande temperatur.

Det rekommenderas att infusionen ges i rumstemperatur, under 25 °C.

Kassering

All oanvänd lösning måste efter 1,5 timme kasseras enligt riktlinjer för hantering och kassering av cytostatika.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska produkter.

Bipacksedel: Information till användaren

PHELINUN 200 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning melfalan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad PHELINUN är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får PHELINUN
3. Hur du får PHELINUN
4. Eventuella biverkningar
5. Hur PHELINUN ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad PHELINUN är och vad det används för

PHELINUN innehåller den aktiva substansen melfalan, som tillhör en grupp läkemedel som kallas cytostatika (eller kemoterapi). Det verkar genom att minska antalet av vissa celler.

PHELINUN kan användas ensamt eller i kombination med andra läkemedel eller helkroppsstrålning för behandling av:

- olika typer av benmärgscancer: multipelt myelom, akut lymfatisk leukemi (ALL) och akut myeloisk leukemi (AML)
- malignt lymfom (Hodgkins lymfom och non-Hodgkins lymfom) – cancer som drabbar vissa typer av vita blodkroppar som kallas lymfocyter (celler som bekämpar infektioner)
- neuroblastom, en typ av cancer i onormala nervceller i kroppen
- framskriden äggstockscancer
- framskriden bröstcancer

PHELINUN används också, och då i kombination med andra cytostatika, som förberedande behandling **inför transplantation av blodstamceller** för behandling av blodcancer hos vuxna, och för behandling av såväl cancer som andra sjukdomar i blodet hos barn.

2. Vad du behöver veta innan du får PHELINUN

Om du undrar över något, tveka inte att fråga läkaren om råd.

Du får inte behandlas med PHELINUN

- om du är allergisk mot melfalan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du är gravid (gäller endast behandling inför transplantation av blodstamceller) eller ammar.

Varningar och försiktighet

Om du ska behandlas med melfalan kommer ditt blod att kontrolleras noga eftersom detta läkemedel är ett kraftfullt cellgift (cytotoxisk substans) som gör att antalet blodkroppar minskar drastiskt.

Innan du behandlas med melfalan måste du tala om för läkaren om något av följande gäller dig:

- Du har nyligen strålbehandlats eller fått cancerläkemedel, då dessa ofta minskar antalet blodkroppar.
- Du har tecken på infektion (feber, frossa osv.). Om du ska behandlas med melfalan kan läkaren skriva ut andra läkemedel, såsom antibiotika eller läkemedel mot svamp- eller virusinfektion, för att förhindra infektioner. Läkaren ger dig eventuellt också blodprodukter (t.ex. röda blodkroppar och blodplättar).
- Om du ska vaccineras eller nyligen har vaccinerats. Vissa levande men försvagade vacciner (t.ex. polio, mässling, påssjuka och röda hund) kan orsaka en infektion om du får dem samtidigt som du behandlas med melfalan.
- Om du har njurproblem eller njursvikt (njurarna fungerar inte tillräckligt väl). I så fall måste PHELINUN-dosen minskas.
- Om du någon gång har haft en blodpropp i en ven (trombos). Melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid eller dexametason kan öka risken för blodproppar. Läkaren kan då besluta att ge dig läkemedel för att förhindra detta.

Tillräckligt med vätska i kroppen och forcerad diures (du får stora mängder vätska genom dropp i en ven för att producera mycket urin) rekommenderas i samband med melfalan-behandling.

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar kan ha större risk att få allvarliga komplikationer i luftvägarna och magtarmkanalen. Tala omedelbart med läkaren eller sjuksköterskan om några andningsbesvär eller besvär från magtarmkanalen uppkommer.

Melfalan ska inte användas som förberedande behandling inför transplantation av blodstamceller till ungdomar över 12 år med akut myeloisk leukemi.

Säkerheten och effekten för melfalan som förberedande behandling inför transplantation av blodstamceller hos barn under 2 år som behandlas för akut myeloisk leukemi eller akut lymfatisk leukemi har inte fastställts.

Andra läkemedel och PHELINUN

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tala i synnerhet om för läkaren eller sjuksköterskan om du tar något av följande:

- Andra cytostatika (kemoterapi).
- Vaccin eller om du nyligen har vaccinerats (se ”Varningar och försiktighet”) eftersom det finns en risk för allmän sjukdom som kan vara dödlig.
- Nalidixinsyra (ett antibiotikum mot urinvägsinfektioner). Det kan hos barn orsaka en blödande inflammation i tarmen (enterokolit) som kan vara dödlig om det ges i kombination med melfalan.
- Busulfan (används för behandling av vissa typer av cancer). Det finns rapporter om att administrering av melfalan inom 24 timmar efter den senaste behandlingen med busulfan som tas via munnen kan ge skadliga reaktioner hos barn.

Fall av nedsatt njurfunktion har rapporterats när ciklosporin använts för att förhindra transplantat-mot-värdsjukdom efter transplantation av blodstamceller.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.

Graviditet

Gravida kvinnor får inte göra transplantation av blodstamceller. Melfalan rekommenderas inte till gravida för de övriga indikationerna eftersom det kan orsaka permanenta fosterskador.

Om du redan är gravid måste du tala med läkaren innan du behandlas med melfalan.

Du och läkaren måste överväga risker och fördelar med att du behandlas med melfalan, både för dig och ditt barn.

Du måste använda preventivmedel så att du inte blir gravid medan du eller din partner behandlas med melfalan, och i 6 månader efter behandlingen.

Amning

Det är inte känt om melfalan passerar över i bröstmjölk. Amma inte medan du behandlas med PHELINUN.

Fertilitet

Melfalan kan påverka äggstockar och sperma, vilket kan leda till infertilitet (oförmåga att få barn).

Hos kvinnor kan ägglossningen upphöra, och därmed även menstruationen (s.k. amenorré). Baserat på resultat från djurstudier kan mängden livsdugliga spermier hos män minska eller helt försvinna. Män rekommenderas därför att söka råd om spermakonsivering före behandlingen.

Preventivmedel för män och kvinnor

Män och kvinnor som får melfalan måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 6 månader efteråt.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka illamående och kräkningar, vilket kan minska din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Detta läkemedel innehåller också alkohol, vilket sannolikt kan påverka barn och ungdomar (mer information finns nedan).

PHELINUN innehåller etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 1,6 g alkohol (etanol) i varje flaska med spädningsvätska, vilket motsvarar 42 mg/ml (0,42 vikt/volympcent). Mängden alkohol i vätskeflaskan motsvarar 40 ml öl eller 17 ml vin.

Vuxna

Mängden alkohol i detta läkemedel har sannolikt inte någon effekt på vuxna.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan förändra effekterna av andra läkemedel.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du använder andra läkemedel.

Om du är gravid eller ammar, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Se även information under avsnittet "Graviditet" ovan.

Om du har ett alkoholberoende, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Mängden alkohol i detta läkemedel har sannolikt effekt på barn och ungdomar. Effekterna kan visa sig som sömnhet och beteendeförändringar. De kan också påverka barnets förmåga att koncentrera sig och utföra fysisk aktivitet. Om du har epilepsi eller problem med levern, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan förändra effekterna av andra läkemedel.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du använder andra läkemedel.

Om du är gravid eller ammar, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Se även information under avsnittet "Graviditet" ovan.

Om du har ett alkoholberoende, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

PHELINUN innehåller propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 24,9 g propylenglykol per 40 ml spädningsvätska, vilket motsvarar 0,62 g/ml.

Om ditt barn är yngre än 5 år, tala med läkare eller apotekspersonal innan du ger barnet detta läkemedel, i synnerhet om barnet redan använder andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol.

Om du är gravid eller ammar ska du inte ta detta läkemedel såvida inte din läkare har rekommenderat det. Se även information under avsnittet "Graviditet" ovan.

Om du har en lever- eller njursjukdom ska du inte ta detta läkemedel såvida inte din läkare har rekommenderat det. Läkaren kan eventuellt behöva göra extra kontroller medan du använder detta läkemedel.

Propylenglykol i detta läkemedel kan ha samma effekter som att dricka alkohol och ökar sannolikheten för biverkningar.

Använd endast detta läkemedel om det rekommenderats av läkare. Läkaren kan eventuellt behöva göra extra kontroller medan du använder detta läkemedel.

PHELINUN innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 62,52 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) i varje flaska. Detta motsvarar 3 procent av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium för vuxna.

3. Hur du får PHELINUN

PHELINUN ska alltid ges av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av användning av cancerläkemedel eller av stamcellstransplantation.

Läkaren beräknar dosen PHELINUN utifrån din kroppsytta eller vikt, din sjukdom och hur väl dina njurar fungerar.

Om PHELINUN ges som förberedande behandling inför transplantation av blodstamceller ges det alltid i kombination med andra läkemedel.

Användning för vuxna

Rekommenderad dos är 100–200 mg/m² kroppsytta. Dosen kan delas upp i lika stora doser under 2–3 dagar i följd.

Användning för barn och ungdomar

Rekommenderad dos är 100–240 mg/m² kroppsytta. Dosen kan delas upp i lika stora doser under 2–3 dagar i följd.

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

En lägre dos ges vanligen beroende på hur svåra njurproblemen är.

Administrering

PHELINUN ges som infusion (dropp) i en ven.

Om PHELINUN av misstag ges utanför venen i den omgivande vävnaden, eller om det sker ett läckage från venen till den omgivande vävnaden, ska infusionen av PHELINUN omedelbart avbrytas eftersom det kan orsaka allvarliga vävnadsskador. Detta ger oftast symtom i form av stickande och brännande smärta. Om patienten inte kan uttrycka att han eller hon känner smärta måste andra tecken observeras, t.ex. rodnad eller svullnad på injektionsstället.

Om du har fått för stor mängd av PHELINUN

Om du tror att du har fått för mycket läkemedel eller att en dos har missats ska du tala om det för läkaren eller sjuksköterskan.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av följande biverkningar.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Transplantat-mot-värdsjukdom efter transplantation av blodstamceller (detta innebär att de transplanterade cellerna angriper din kropp, något som kan vara livshotande)
- Minskat antal cirkulerande blodkroppar och blodplättar, vilket kan leda till anemi (minskat antal röda blodkroppar), onormal blödning och blåmärken
- Alopeci (håravfall) – vid höga doser

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Infektion som ibland kan vara allvarlig och livshotande
- Blödning i magtarmkanalen
- Illamående
- Kräkningar
- Diarré
- Inflammation i och runt munnen (stomatit)
- Problem i två eller flera organsystem som kan orsaka obehag och vara livshotande
- Feber, frossa
- Utebliven menstruation (amenorré)
- Rubbningar i fortplantningsorganen hos kvinnor, vilket kan orsaka nedsatt äggstocksfunction och för tidigt klimakterium
- För män: avsaknad av spermier i sädesvätskan (azoospermi)
- Alopeci (håravfall) – vid normala doser

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Septisk chock (ett allvarligt tillstånd som inträffar då en kraftig infektion leder till lågt blodtryck och lågt blodflöde)
- Förvärring eller återfall av cancersjukdom, ny cancer
- Leukemi, myelodysplastiskt syndrom (en viss typ av blodcancer)
- Problem med luftvägarna: andningssvårigheter, andfåddhet (akut andnödssyndrom), lunginflammation (pneumonit, idiopatiskt pneumonisyndrom), förtjockad vävnad i lungorna (interstitiell lungsjukdom, lungfibros), blödning i lungorna
- Blodproppar i små blodkärl i hela kroppen som skadar hjärnan, njurarna och hjärtat
- Blödning i hjärnan
- Leversjukdomar: skador på levern, tilltäppning av ven i levern
- Hudsjukdomar: rodnad hud med små knölar som flyter samman (makulopapulöst utslag)
- Njurskador (akut njurskada, nefrotiskt syndrom), nedsatt njurfunktion

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Allvarliga och ibland dödliga allergiska reaktioner. Tecken på detta kan vara nässelutslag, ödem, hudutslag, medvetslöshet, ansträngd andning, lågt blodtryck, hjärtsvikt och död
- Kollaps (på grund av hjärtstopp)
- Klåda
- Leverproblem som kan visa sig i blodprover eller orsaka gulsot (guldfärgning av ögonvitor och hud)
- En sjukdom där de röda blodkropparna bryts ner för tidigt – detta kan göra att du känner dig mycket trött, andfådd och yr, får ont i huvudet eller guldfärgning av hud eller ögonvitor

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- Hjärt-kärlsjukdomar: avvikelser i hjärtats pumpförmåga, vilket leder till vätskeansamling, andfåddhet, trötthet (hjärtsvikt, kardiomyopati), samt vätska runt hjärtat (perikardiell utgjutning)
- Förhöjt blodtryck i lungans artärer
- Blåskatarr (inflammation i urinblåsan) med blod i urinen
- Allvarliga inflammatoriska och immunologiska komplikationer (hematofagocytisk lymfocytos)
- Allvarliga hudskador (t.ex. sår, blåsor, fjällning och i svåra fall hudavlossning) som kan förekomma över hela kroppen och vara livshotande (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)
- Förhöjt kreatinin i blodet
- Blödning
- Blodproppar som bildas i en djup ven, särskilt i benen (djup ventrombos) och täpper till en lungartär (lungemboli)

Patienter med allvarliga blodsjukdomar kan känna sig varma eller få stickningar.

Barn och ungdomar kan vara känsligare för allvarliga komplikationer i luftvägarna och magtarmkanalen.

Om du får en biverkning som inte nämns i denna information eller om någon av biverkningarna blir allvarlig, tala med läkare eller apotekspersonal.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur PHELINUN ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen efter ”EXP”.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i skydd mot kyla.

Förvara flaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är melfalan. En flaska med pulver innehåller 200 mg melfalan (som melfalanhydroklorid). Efter beredning med 40 ml spädningvätska är lösningens slutgiltiga koncentration 5 mg/ml melfalan.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Pulver: saltsyra och povidon
 - Spädningvätska: vatten för injektion, propylenglykol, etanol och natriumcitrat (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

PHELINUN är ett pulver och en vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Pulvret levereras i en klar injektionsflaska av glas som innehåller ett vitt till ljusgult pulver eller en kaka. Spädningsvätskan är en färglös, klar lösning som levereras i en klar injektionsflaska av glas.

En förpackning PHELINUN innehåller: en injektionsflaska med 200 mg pulver (melfalan) och en injektionsflaska med 40 ml vätska.

Innehavare av godkännande för försäljning

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italien
Tfn: +39 0240700445
E-post: adienne@adienne.com

Tillverkare

NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italien
Tfn: +39 0331 581111

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italien
Tel. +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Denna bipacksedel ändrades senast i månad ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<http://www.ema.europa.eu>

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

PHELINUN 200 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Liksom vid all högdoskemoterapi måste ett antal försiktighetsåtgärder vidtas vid beredning och hantering av detta läkemedel för att garantera att hälso- och sjukvårdspersonalen samt deras omgivning skyddas, med beaktande av de säkerhetsåtgärder som krävs för patienten.

Förutom sedvanliga försiktighetsåtgärder för att upprätthålla steriliteten hos injicerbara läkemedel måste man:

- använda långärmade kläder med åtsittande muddar för att förhindra stänk av lösningen på huden
- använda operationsmunskydd för engångsbruk och skyddsglasögon
- ta på engångshandskar efter aseptisk handtvätt
- bereda lösningen på ett därför avsett särskilt område
- avbryta infusionen vid extravasering
- kassera det material som använts för beredning av lösningen (sprutor, kompresser, beredningsyta, injektionsflaska) i behållare avsedda för detta ändamål

- förstöra kontaminerat avfall
- hantera utsöndringar och kräkningar med försiktighet.

Om PHELINUN oavsiktligt kommer i kontakt med huden måste hudområdet omedelbart tvättas noga med tvål och vatten.

Vid oavsiktlig kontakt med ögon eller slemhinnor ska dessa sköljas rikligt med vatten.

Inandning av läkemedlet ska undvikas.

Gravida kvinnor ska undvika att hantera cytostatika.

Tromboemboliska komplikationer

Trombosprofylax måste ges minst under de första fem behandlingsmånaderna, i synnerhet till patienter med högre risk för trombos. Beslut om att vidta förebyggande åtgärder mot trombos ska fattas efter noggrann bedömning av den enskilda patientens underliggande riskfaktorer (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Om en patient drabbas av tromboemboliska komplikationer måste behandlingen avbrytas och standardbehandling med antikoagulantia inledas. Så snart patienten stabiliserats på antikoagulantia och komplikationerna till följd av den tromboemboliska händelsen är under kontroll, kan melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason återupptas med den ursprungliga dosen efter utförd nytta-riskbedömning. Patienten måste fortsätta med antikoagulantia under behandlingen med melfalan.

Dosering

Vuxna

Högdosbehandling vid multipelt myelom, malignt lymfom (Hodgkin, non-Hodgkin), akut lymfatisk och myeloisk leukemi (ALL och AML), äggstockscancer och adenokarcinom i bröstkörteln

Doseringsregimen är följande: en dos på 100–200 mg/m² kroppsytan (cirka 2,5–5,0 mg/kg kroppsvikt). Dosen kan delas upp i lika stora doser under 2–3 på varandra följande dagar. Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation krävs efter doser som överstiger 140 mg/m² kroppsytan.

Maligna hematologiska sjukdomar, inför allogen hematopoetisk stamcellstransplantation

Rekommenderad dos är 140 mg/m² som en engångsinfusion, eller 70 mg/m² en gång dagligen under två dagar i följd.

Pediatrik population

Högdosbehandling vid akut lymfatisk och myeloisk leukemi

Doseringsregimen är följande: en dos på 100–200 mg/m² kroppsytan (cirka 2,5–5,0 mg/kg kroppsvikt). Dosen kan delas upp i lika stora doser under 2–3 på varandra följande dagar. Autolog hematopoetisk stamcellstransplantation krävs efter doser som överstiger 140 mg/m² kroppsytan.

Neuroblastom hos barn

Rekommenderad dos för att konsolidera en respons som erhållits med konventionell behandling är en engångsdos på mellan 100 mg/m² och 240 mg/m² kroppsytan (ibland uppdelat i lika stora doser under 3 dagar i följd), tillsammans med autolog hematopoetisk stamcellstransplantation. Infusionen ges antingen ensamt eller i kombination med strålbehandling och/eller andra cytostatika.

Hematologiska sjukdomar, inför allogen hematopoetisk stamcellstransplantation

Rekommenderad dos:

- Maligna hematologiska sjukdomar: 140 mg/m² som en engångsinfusion.
- Icke-maligna hematologiska sjukdomar: 140 mg/m² som en engångsinfusion, eller 70 mg/m² en gång dagligen under 2 dagar i följd.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen dosrekommendation för administrering av PHELINUN till äldre.

Till äldre används emellertid ofta konventionella doser av melfalan.

Erfarenheten av att använda höga doser melfalan till äldre patienter är begränsad. Adekvat allmäntillstånd och organfunktion hos patienten bör säkerställas innan höga doser melfalan ges till äldre.

Nedsatt njurfunktion

Dosen ska justeras till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Clearance av melfalan kan variera, men kan vara reducerad vid nedsatt njurfunktion.

En hög dos av melfalan med hematopoetisk stamcellsräddning har använts framgångsrikt även till dialysberoende patienter med njursvikt i slutstadiet.

Vid höga intravenösa doser av melfalan (100–240 mg/m² kroppsyta), beror behovet av dosminskning på graden av nedsatt njurfunktion, om hematopoetiska stamceller har getts eller inte, samt på behandlingsbehovet. Injektion av melfalan i doser över 140 mg/m² ska inte ges utan hematopoetisk stamcellsräddning.

Beredning av PHELINUN lösning

Använd inte detta läkemedel om det finns synliga tecken på försämring.

PHELINUN ska beredas vid en temperatur under 25 °C genom att det frystorkade pulvret blandas med 40 ml spädningvätska och omedelbart skakas kraftigt tills en klar lösning utan synliga partiklar erhålls.

Använd endast lösningen om den är klar och fri från partiklar.

Om inte koncentratet administreras i en snabbt avgiven infusionslösning via injektionsport måste lösningen spädas ytterligare innan den ges, med lämplig volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska för att erhålla en slutlig koncentration på 0,45–4,0 mg/ml.

PHELINUN koncentrat och vätska har begränsad stabilitet och ska beredas omedelbart före användningen. Från beredning och spädning av lösningen i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska till avslutad infusion får det gå högst 1,5 timme.

PHELINUN är inte kompatibelt med infusionslösningar som innehåller glukos.

Endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion rekommenderas.

Vid synlig grumling eller kristallisering i den beredda eller utspädda lösningen måste beredningen kasseras.

Administreringssätt

PHELINUN är endast avsett för intravenös användning.

Det kan finnas risk för extravasation om PHELINUN ges via perifer intravenös administreringsväg. Vid extravasering ska administreringen omedelbart avbrytas och central venkateter användas.

Det rekommenderas att PHELINUN som koncentrat (5 mg/ml) injiceras långsamt i porten till en snabb infusionslösning.

Om högdos PHELINUN administreras, med eller utan transplantation, rekommenderas administrering av utspädd lösning genom en central venkateter för att undvika extravasering. Om långsam injektion av koncentratet (5 mg/ml) i en snabb infusionslösning inte är lämplig kan PHELINUN administreras efter ytterligare spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning i en långsamt avgiven lösning i infusionspåse.

Om PHELINUN späds ytterligare i en infusionslösning minskar dess stabilitet och nedbrytningstakten ökar snabbt med stigande temperatur.

Det rekommenderas att infusionen ges i rumstemperatur, under 25 °C.

Kassering

All oanvänd lösning måste efter 1,5 timme kasseras enligt riktlinjer för hantering och kassering av cytostatika.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska produkter.