I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PHELINUN 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti
PHELINUN 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

PHELINUN 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Üks viaal infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit sisaldab 50 mg melfalaani (melfalaanvesinikkloriidina).

Pärast 10 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist on lahuse lõppkontsentratsioon 5 mg/ml.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 0,68 mmol (15,63 mg) naatriumit, 400 mg etanooli ja 6,2 g propüleenglükooli.

PHELINUN 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Üks viaal infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit sisaldab 200 mg melfalaani (melfalaanvesinikkloriidina).

Pärast 40 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist on lahuse lõppkontsentratsioon 5 mg/ml.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 2,72 mmol (62,52 mg) naatriumit, 1,6 g etanooli ja 24,9 g propüleenglükooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Pulber: valge kuni kahvatukollane külmkuivatatud pulber või paakunud pulber
Lahusti: läbipaistev värvitu lahus

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on 6,0 kuni 7,0 ja osmolaalsus on 75 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

PHELINUNi suured annused üksi või koos teiste tsütotoksiliste ravimite ja/või kogu keha kiiritusega on näidustatud järgmiste seisundite raviks:

- hulgimüeloom;
- maliigne lümfoom (Hodgkini või mitte-Hodgkini lümfoom);
- äge lümfoblast- ja müeloblastleukeemia;
- lapseea neuroblastoom;

- munasarjavähk;
- rinnanäärme adenokartsinoom.

PHELINUN koos teiste tsütotoksiliste ravimitega on näidustatud vähese intensiivsusega konditsioneeriva (*reduced intensity conditioning*, RIC) ravina täiskasvanutele enne allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT) maliigsete hematoloogiliste haiguste korral.

PHELINUN koos teiste tsütotoksiliste ravimitega on näidustatud konditsioneeriva raviskeemina lastele enne allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist hematoloogiliste haiguste korral kui:
- maliigsete hematoloogiliste haiguste müeloablatiivne konditsioneeriv ravi (*myeloablative conditioning*, MAC);
- mittemaliigsete hematoloogiliste haiguste RIC-ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

PHELINUNi manustamine peab toimuma keemiaravi ning vereloome tüvirakkude siirdamise eelse konditsioneeriva ravi alal kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Täiskasvanud

Hulgimüeloom, maliigne lümfoom (Hodgkini või mitte-Hodgkini lümfoom), äge lümfoblast- ja müeloblastleukeemia (ÄLL ja ÄML), munasarjavähk ja rinnanäärme adenokartsinoom, suures annuses
Annustamisskeem on järgmine: üks 100…200 mg annus kehapindala m^2 kohta (ligikaudu 2,5…5,0 mg kehamassi kg kohta). Annuse võib jagada 2…3 järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks. Kui annus ületab 140 mg kehapindala m^2 kohta, tuleb pärast annustamist siirata autoloogseid vereloome tüvirakke.

Maliigsed hematoloogilised haigused, enne allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist
Soovitatav annus on 140 mg/m^2 ühe infusioonina üks kord ööpäevas või 70 mg/m^2 üks kord ööpäevas kahel järjestikusel päeval.

Lapsed

Äge lümfoblast- ja müeloblastleukeemia, suures annuses
Annustamisskeem on järgmine: üks 100…200 mg annus kehapindala m^2 kohta (ligikaudu 2,5…5,0 mg kehamassi kg kohta). Annuse võib jagada 2…3 järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks. Kui annus ületab 140 mg kehapindala m^2 kohta, tuleb pärast annustamist siirata autoloogseid vereloome tüvirakke.

Lapseea neuroblastoom
Soovitatav annus püsiva ravivastuse saamiseks tavaravis on üks 100…240 mg annus kehapindala m^2 kohta (mis on vahel jagatud kolmel järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks) koos autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamisega. Infusiooni kasutatakse kas eraldi või koos kiiritusravi ja/või teiste tsütotoksiliste ravimitega.

Hematoloogilised haigused, enne allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist
Soovitatav annus on järgmine:
- maliigsed hematoloogilised haigused: 140 mg/m^2 ühe infusioonina üks kord ööpäevas;
- mittemaliigsed hematoloogilised haigused: 140 mg/m^2ühe infusioonina üks kord ööpäevas või 70 mg/m2 üks kord ööpäevas kahel järjestikusel päeval.

Trombemboolilised tüsistused

Tromboosi profülaktilist ravi tuleb teha vähemalt esimesel 5 ravikuul, eriti suurenenud tromboosiriskiga patsientidele. Enne profülaktiliste antitrombootiliste ravimeetmete kasutamise otsust tuleb põhjalikult hinnata tromboosi tekkeriski individuaalsel patsiendil (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad
Annustamissoovitused PHELINUNi eakatele manustamise kohta puuduvad.
Eakatele manustatakse aga sageli melfalaani tavaannuseid.
Kogemused melfalaani suurte annuste kasutamise kohta eakatel patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb enne melfalaani suurte annuste kasutamist eakatel kaaluda nende seisundit, et säiliks adekvaatne üldseisund ja elundite talitlusvõime.

Neerupuudulikkus
Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb annustamisskeemi kohandada (vt lõik 4.4).
Neerupuudulikkus võib vähendada melfalaani kliirensit (kuigi see on varieeruv).
Melfalaani suuri annuseid koos vereloome tüvirakkude kogumise ja tagasisiirdamisega on kasutatud edukalt isegi lõppstaadiumis neerupuudulikkusega dialüüsravil patsientidel.
Mõõduka neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientidel, kes saavad kõrge annusega Melphalaniga ravi ilma hematopoeetilise tüviraku taastamiseta, on tavaline annuse vähendamine 50%. Kõrge annusega Melphalani (üle 140 mg/m^2) kasutamine ilma hematopoeetilise tüviraku taastamiseta ei ole soovitatav patsientidel, kellel on raske neerufunktsiooni häire. Melfalaani suurte intravenoossete annuste (100…240 mg kehapindala m^2 kohta) kasutamisel sõltub annuse vähendamise vajadus neerupuudulikkuse astmest, kas toimub vereloome tüvirakkude tagasisiirdamine ja ravivajadusest. Melfalaani annuseid üle 140 mg/m^2 tuleb manustada vereloome tüvirakkude kogumise ja tagasisiirdamisega.

Maksafunktsiooni häire
Kerge maksapuudulikkusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmed mõõduka või raske maksapuudulikkusega patsientide kohta on ebapiisavad.

Manustamisviis

Soovitatakse tagada patsientide piisav vedeliku tarbimine ja sunddiurees ning profülaktiline antimikroobsete (bakteriaalsete, seen- ja viirusinfektsioonide vastaste) ainete manustamine (vt lõigud 4.4).

On täheldatud, et tsüklofosfamiid vähendab ravieelselt kõrge annusega PHELINUNi poolt põhjustatud seedetrakti kahjustuste tõsidust, ning täiendavate detailide jaoks tuleb tutvuda kirjandusega (vt lõigud 4.8).

Profülaktiliste meetmete, nagu antimikroobsete ainete manustamine, rakendamine võib olla kasulik (vt lõigud 4.8).

GvHD esinemist saab ennetada immuunsüsteemi pärssiva ravi kasutamisega hematopoeetilise tüviraku siirdamise järel profülaktikaks (vt lõigud 4.8).

PHELINUN on ette nähtud vaid intravenoosseks kasutamiseks.
PHELINUNi manustamisel perifeersetesse veenidesse on täheldatud ekstravasatsiooni riski. Ekstravasatsiooni korral tuleb manustamine viivitamatult katkestada ja kasutada tsentraalveenikateetrit.

Suuri annuseid, tüvirakkude siirdamisega või ilma, soovitatakse manustada ekstravasatsiooni vältimiseks lahjendatuna läbi tsentraalveenikateetri.

PHELINUNi kontsentraati (5 mg/ml) on soovitatav aeglaselt süstida kiirmanustatava infusioonilahuse porti.
Kui kontsentraadi (5 mg/ml) aeglane süstimine kiirmanustatava infusioonilahuse porti ei ole võimalik, võib PHELINUNi, mida on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega veelgi lahjendatud, manustada infusioonikotis aeglase infusioonina. Aeg lahuse ettevalmistamisest kuni infusiooni lõpuni ei tohi ületada 1 tundi ja 30 minutit. Kui PHELINUNi lahjendatakse infusioonilahuses veelgi, väheneb temperatuuri tõustes selle stabiilsus ja suureneb kiiresti lagunemiskiirus.

Infusioonilahust soovitatakse hoida temperatuuril alla 25 °C.

Enne ravimi käsitsemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid
Süstitavaid tsütotoksilisi lahuseid tohivad ette valmistada vaid alküleerivate ainete käsitsemise alal kogenud kvalifitseeritud tervishoiutöötajad tingimustel, mis tagavad keskkonnakaitse ja tervishoiutöötaja ohutuse.
Väljaheiteid ja okset tuleb käsitseda ettevaatlikult. Rasedaid töötajaid tuleb hoiatada ja nad peavad PHELINUNi käsitsemist vältima.
Kui PHELINUN puutub kogemata kokku nahaga, tuleb nahka kohe põhjalikult seebi ja veega pesta. Kui see puutub kogemata kokku silmade või limaskestadega, loputage rohke veega.
Ravimi sissehingamist tuleb vältida.

Ravimi jäägid ja kõik ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks ning manustamiseks kasutatud materjalid tuleb kõrvaldada tsütotoksiliste ravimite kõrvaldamise standardprotseduure ja ohtlike jäätmete kõrvaldamise kohalikke nõudeid järgides.

Ravimpreparaadi lahustamise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus (ainult vereloome tüvirakkude siirdamiseelse ravi korral) ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Melfalaan võib tekitada paikseid koekahjustusi. Ekstravasatsiooni korral ei tohi ravimit otse perifeersesse veeni süstida (vt lõik 4.2).

Maksa venooklusiivne haigus on melfalaanravi ajal tekkida võiv raske tüsistus.

<u>Jälgimine</u>

Kuna melfalaan on tugev müelosupressiivne aine, tuleb hoolikalt jälgida vererakkude arvu, et vältida liigset müelosupressiooni ja luuüdi pöördumatu aplaasia või luuüdi pöördumatu puudulikkuse riski. Tsütopeenia võib süveneda ka pärast ravi lõppu. Seetõttu tuleb leukotsüütide arvu ebanormaalselt suure vähenemise või raske trombotsütopeenia täheldamisel ravi ajutiselt katkestada.
PHELINUNi tuleb suurenenud luuüditoksilisuse tõttu kasutada ettevaatusega patsientidel, kellele on hiljuti tehtud kiiritus- või keemiaravi.

Soovitatakse tagada patsientide piisav hüdratsioon ja forsseeritud diurees ning manustada profülaktiliselt infektsioonivastaseid aineid (antibakteriaalsed, seenevastased, viirusevastased). Vajaduse korral tuleb kaaluda veretoodete manustamist.
Soovitatav on jälgida PHELINUNi suuri annuseid saavate patsientide üldist ja neerude seisundit.

PHELINUNi suuri intravenoosseid annuseid koos autoloogse luuüdi siirdamisega saavate patsientide annust piiravad toksilised toimed on kõhulahtisus, oksendamine ja stomatiit. PHELINUNi suurtest annustest põhjustatud seedetrakti kahjustuste vähendamisel näib olevat kasu eelravist tsüklofosfamiidiga; üksikasjad on asjakohases kirjanduses.

Mutageensus

Melfalaan on loomadele mutageenne ning selle ravimiga ravitud patsientidel on täheldatud kromosoomianomaaliaid.

Kantserogeensus

Äge müeloidleukeemia (ÄML) ja müelodüsplastilised sündroomid
Melfalaani kasutamisel on teatatud leukemogeensusest (äge leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid). Teatatud on ägedast leukeemiast, mis tekkis pärast melfalaani kasutamist nt amüloidoosi, maliigse melanoomi, hulgimüeloomi, makroglobulineemia, külmaaglutiniinide sündroomi ja munasarjavähi raviks.
Melfalaani kasutamise otsuse tegemisel tuleb kaaluda leukemogeensuse riski ja ravi potentsiaalse kasulikkuse suhet, eriti kui seda kasutatakse koos talidomiidi või lenalidomiidi ja prednisooniga, sest on leitud, et need kombinatsioonid suurendavad leukemogeensuse riski. Ravi eel, ajal ja järel peab arst patsiente tavapäraselt kontrollima, et tagada vähi varane tuvastamine ja vajadusel ravi alustamine.

Soliidtuumorid
Alküleerivate ainete kasutamist on seostatud teise primaarse pahaloomulise kasvaja tekkega. Eriti kasutamisel koos lenalidomiidi ja prednisooniga ja vähemal määral koos talidomiidi ja prednisooniga on melfalaani seostatud teise primaarse pahaloomulise soliidtuumori tekkeriski suurenemisega äsja diagnoositud hulgimüeloomiga eakatel patsientidel.

Trombemboolilised tüsistused

Melfalaani kasutamist koos lenalidomiidi ja prednisooni või talidomiidi või deksametasooniga on seostatud trombembooliliste tüsistuste suurema riskiga.
Kaaluda tuleb profülaktilist antitrombootilist ravi, eriti tromboosi suurenenud riskiteguritega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).
Trombembooliliste tüsistuste tekkimisel tuleb ravi peatada ja alustada standardset antikoagulantravi. Kui antikoagulantraviga on patsient stabiliseeritud ja trombemboolilise sündmuse tüsistused on kontrolli all, võib melfalaani kasutada koos lenalidomiidi ja prednisooniga või jätkata esialgses annuses ravi talidomiidi ja prednisooni või deksametasooniga tingimusel, et hinnatakse kaasnevat riski ja kasu. Melfalaaniga ravi ajal peab patsient antikoagulantravi jätkama.

Neerupuudulikkus

Kuna neerupuudulikkusega patsientidel võib olla oluline luuüdi supressioon, tuleb selliseid patsiente hoolikalt jälgida.

Neerupuudulikkusega patsientidel võib olla vähenenud melfalaani kliirens ja lisaks ureemiline luuüdi supressioon. Seetõttu võib olla vaja annust vähendada ja selliseid patsiente tuleb hoolikalt kontrollida (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Lapsed

Melfalaani ja sellele järgneva allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise ohutust ja efektiivsust alla 2-aastastel ägeda müeloidleukeemiaga lastel ei ole kindlaks tehtud, sest ohutuse ja üldise elumuse andmeid selles vanusekategoorias eraldi ei teatata (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Melfalaani ohutust ja efektiivsust kasutamisel allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamisele eelneva konditsioneeriva raviskeemi osana alla 2-aastastel ägeda lümfoblastleukeemiaga lastel ei ole kindlaks tehtud.

Melfalaani ei tohi kasutada allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamisele eelneva konditsioneeriva raviskeemi osana üle 12-aastastel ägeda müeloidleukeemiaga noorukitel, sest neil on siirdamisega seotud suremus suurem (vt lõik 5.1).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Etanool

PHELINUN 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Ravim sisaldab 0,4 g alkoholi (etanool) ühes lahustiviaalis, mis vastab 42 mg/ml-le (0,42% w/v). Alkoholi sisaldus selle ravimi 10 ml-s on sama kui 10 ml-s õlles või 4 ml-s veinis.

PHELINUN 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Ravim sisaldab 1,6 g alkoholi (etanool) ühes lahustiviaalis, mis vastab 42 mg/ml-le (0,42% w/v). Alkoholi sisaldus selle ravimi 40 ml-s on sama kui 40 ml-s õlles või 17 ml-s veinis.

Võrdluseks – klaasi veini või 500 ml õlut joonud täiskasvanu veres on alkoholi kontsentratsioon tõenäoliselt ligikaudu 50 mg/100 ml.

Koosmanustamine ravimitega, mis sisaldavad propüleenglükooli või etanooli, võib põhjustada etanooli kuhjumist ja kõrvaltoimete teket, eriti aeglase ja ebaküpse ainevahetusega väikelastel.

Täiskasvanud
Ravimi annuse 200 mg/m^2 manustamisel täiskasvanule kehamassiga 70 kg on etanooli plasmakontsentratsioon 40 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemise ligikaudu 6,67 mg/100 ml.
Alkoholi kogus selles ravimis ei oma tõenäoliselt toimet täiskasvanutele.

Lapsed ja noorukid
Ravimi annuse 240 mg/m^2 manustamisel 8-aastasele lapsele kehamassiga 30 kg on etanooli plasmakontsentratsioon 76,8 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemise ligikaudu 12,8 mg/100 ml.

Ravimi annuse 240 mg/m^2 manustamisel 12-aastasele lapsele kehamassiga 40 kg on etanooli plasmakontsentratsioon 110 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemise ligikaudu 18,3 mg/100 ml.

Alkoholi kogus selles ravimis omab tõenäoliselt toimet lastele ja noorukitele. Toimete seas võivad olla unisus ja käitumishäired. See võib mõjutada nende keskendumisvõimet ja kehalist võimekust. Sellega tuleb arvestada lastel, noorukitel ja suure riskiga patsiendirühmadel, nt maksahaiguse või epilepsiaga patsientidel.

Propüleenglükool

PHELINUN 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Ravim sisaldab 6,2 g propüleenglükooli 10 ml-s lahustis, mis vastab 0,62 g/ml-le.

PHELINUN 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Ravim sisaldab 24,9 g propüleenglükooli 40 ml-s lahustis, mis vastab 0,62 g/ml-le.

Alkoholi dehüdrogenaasi mis tahes substraadi (nt etanooli) koosmanustamine võib alla 5-aastastel lastel põhjustada raskeid kõrvaltoimeid.

Kuigi loom- ega inimuuringutes ei ole tõendatud propüleenglükooli reproduktiiv- ja arengutoksilist toimet, võib see mõjutada loodet ning seda on leitud rinnapiimast. Seetõttu peab propüleenglükooli manustamist rasedatele või imetavatele patsientidele kaaluma juhupõhiselt.

Neeru- või maksafunktsiooni häirega patsiente tuleb kliiniliselt jälgida, sest teatatud on erinevatest propüleenglükooliga seotud kõrvaltoimetest, nt neerukahjustus (äge tubulaarne nekroos), äge neerupuudulikkus ja maksakahjustus.

Propüleenglükooli suurte annuste manustamisel või pikaajalisel kasutamisel on teatatud erinevatest kõrvaltoimetest, nt hüperosmolaalsus, laktatsidoos, neerukahjustus (äge tubulaarne nekroos), äge neerupuudulikkus, kardiotoksilisus (südame rütmihäired, hüpotensioon), kesknärvisüsteemi häired (depressioon, kooma, krambihood), respiratoorne depressioon, düspnoe, maksakahjustus, hemolüütiline reaktsioon (intravaskulaarne hemolüüs) ja hemoglobinuuria või hulgiorganpuudulikkus. Kõrvaltoimed mööduvad tavaliselt pärast propüleenglükooli mõju lõppu ja raskematel juhtudel pärast hemodialüüsi.

Vajalik on arstlik jälgimine.

Naatrium

PHELINUN 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

PHELINUN 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Ravim sisaldab 62,52 mg naatriumi viaali kohta, mis on võrdne 3%-ga WHO soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nalidiksiinhape

PHELINUNi suurte intravenoossete annuste manustamine lastele koos nalidiksiinhappega on põhjustanud surmlõppega hemorraagilist enterokoliiti. Melphalani kombineeritud ravi nalidiksiinhappega tuleb vältida.

Busulfaan

Lastel on busulfaani-melfalaani raviskeemi korral teatatud, et melfalaani manustamine vähem kui 24 tundi pärast suukaudse busulfaani viimast annust võib mõjutada toksilisuse teket.

Tsüklosporiin

Neerufunktsiooni vähenemisest on teatatud siirdatud luuüdiga patsientidel, kes said intravenoosse melfalaani suurte annustega konditsioneerivat ravi ja seejärel siirik peremehe vastu reaktsiooni ennetamiseks tsüklosporiini.

Nõrgestatud elusvaktsiinid

Kirjeldatud on üldise haiguse riski, mis võib lõppeda surmaga. Risk on suurem patsientidel, kes on juba immunosupresseeritud olemasoleva haiguse tõttu. Kui inaktiveeritud vaktsiin on saadaval, tuleb seda kasutada (poliomüeliit).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

Nagu kõigi tsütotoksiliste ravimitega, peavad melfalaani saavad mees- ja naissoost patsiendid kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid seni, kuni ravi lõpust on möödunud kuus kuud.

Rasedus

Melfalaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Risk inimestele pole teada, aga melfalaani mutageensete omaduste ja struktuurse sarnasuse tõttu teadaolevate teratogeensete ühenditega on võimalik, et melfalaan võib põhjustada ravitud patsientide lastel kaasasündinud väärarenguid.
Võimaluse korral tuleb vältida melfalaani kasutamist vähivastase ravimina raseduse ajal, eriti esimesel trimestril. Juhupõhiselt tuleb hinnata, kas ravi kasu kaalub üles potentsiaalse riski lootele.
Vereloome tüvirakkude siirdamine on rasedatele vastunäidustatud. Seetõttu on melfalaani kasutamine raseduse ajal sellel näidustusel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas melfalaan või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Mutageensete omaduste tõttu on melfalaan vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Melfalaan surub maha munasarjade talitlust premenopausaalsetel naistel, põhjustades olulisel arvul patsientidel amenorröad.
Loomkatsed on näidanud, et melfanaalil võib kahjustada spermatogeneesi (vt lõik 5.3). Seetõttu on võimalik, et melfalaan põhjustab meessoost patsientidel ajutist või püsivat steriilsust. Enne ravi on soovitatav sperma krüopreservatsioon.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Melfalaan mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. On tõenäoline, et seda võimet mõjutavad melfalaani teatud kõrvaltoimed, näiteks iiveldus ja oksendamine. Ravim sisaldab ka alkoholi, mis mõjutab tõenäoliselt lapsi ja noorukeid (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid hematoloogiline ja seedetrakti toksilisus ning immuunsüsteemi häired, millest viimaseid peetakse müelosupressiooni eeldatavaks tagajärjeks. Allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise korral nimetati haigestumuse ja suremuse peamiste põhjustena infektsioone ning ägedat ja kroonilist siirik peremehe vastu reaktsiooni. Lisaks teatati sageli luuüdi puudulikkusest, stomatiidist, limaskestapõletikust, seedetrakti verejooksust, kõhulahtisusest, iiveldusest, oksendamisest, amenorröast, munasarjahäiretest ning enneaegsest menopausist.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Selles jaotises kirjeldatud kõrvaltoimed põhinevad teiste melfalaani sisaldavate ravimite teabel, avaldatud kirjanduse ülevaatusel ja Euroopa andmebaasist EudraVigilance saadud teabel melfalaani kasutamise kohta allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamisega kaasneva kombinatsioonravi skeemides. Kui välja arvata Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs, mis tuvastati vaid ühel patsiendil, on allolevas tabelis esitatud kõik kõrvaltoimed, millest teatati vähemalt kahel patsiendil.
Kirjeldatud esinemissagedused on järgmised: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Infektsioon
	Aeg-ajalt	Septiline šokk
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	Sekundaarne primaarne pahaloomuline kasvaja, Sekundaarne äge müeloidleukeemia Müelodüsplastiline sündroom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Müelosupressioon, mis põhjustab Neutropeeniat, Trombotsütopeeniat Aneemiat
	Aeg-ajalt	Trombootiline mikroangiopaatia
	Harv	Hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Väga sage	Äge hülgamisreaktsioon, Krooniline hülgamisreaktsioon
	Harv	Ülitundlikkus (urtikaaria, turse, nahalööve, anafülaktiline šokk)
	Teadmata	Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Intrakraniaalne hemorraagia
Südame häired	Harv	Südame seiskumine
	Teadmata	Südamepuudulikkus, Kardiomüopaatia, Perikardi efusioon
Vaskulaarsed häired	Teadmata	Hemorraagia, Süvaveenitromboos ja Kopsuemboolia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus, Kopsufibroos, Idiopaatilise pneumoonia sündroom, Kopsuverejooks, Hingamispuudulikkus, Äge respiratoorse distressi sündroom, Pneumoniit
	Teadmata	Pulmonaalne hüpertensioon
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, Iiveldus, Oksendamine, Stomatiit, Seedetrakti verejooks
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Hepatotoksilisus, Venooklusiivne maksahaigus
	Harv	Anormaalsed maksafunktsiooni näitajad, Ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia pärast suuri annuseid

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
	Sage	Alopeetsia pärast tavapäraseid annuseid
	Aeg-ajalt	Makulopapulaarne lööve, alopeetsia
	Harv	Kihelus
	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom, Toksiline epidermaalne nekrolüüs
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Äge neerukahjustus, Neerupuudulikkus
	Teadmata	Hemorraagiline tsüstiit, Nefrootiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Amenorröa, Munasarjapuudulikkus, Munasarjahäire, Enneaegne menopaus, Azoospermia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Limaskestapõletik, Hulgiorganpuudulikkuse sündroom, Püreksia
	Aeg-ajalt	Kuumahood, Paresteesiad
Uuringud	Teadmata	Vere kreatiniinisisalduse suurenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Haigestumuse ja suremuse peamised põhjused, eriti allogeense siirdamise korral, olid infektsioonid ja siiriku peremehevastane reaktsioon, kuigi need polnud otseselt seotud melfalaaniga.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Kõigil sihtpopulatsiooni patsientidel on immuunpuudulikkuse tõttu infektsioonide risk. Melfalaani indutseeritud müelosupressioon ja immunosupressiivsed toimed võivad soodustada infektsioonide teket, mille kõige raskemad avaldumisvormid võivad lõppeda surmaga. Kasu võib olla profülaktilistest meetmetest, nagu infektsioonivastaste ravimite manustamine.

Siirik peremehe vastu reaktsioon

Siirik peremehe vastu reaktsioon on allogeense siirdamise korral väga sage tüsistus. Kuni 60%-l patsientidest tekib äge ja/või krooniline hülgamisreaktsioon. Siirik peremehe vastu reaktsiooni raskusaste varieerub kergest kuni surmaga lõppevani haiguse kõige raskemate vormide korral. Siirik peremehe vastu reaktsiooni saab vältida vereloome tüvirakkude siirdamisjärgse profülaktilise immunosupresseeriva raviga.

Lapsed

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Kirjandusest leitud ohutusaruannete alusel näivad lapsed olevat respiratoorsetele tüsistustele täiskasvanutest vastuvõtlikumad. Täpsemalt teatati, et surmaga lõppenud respiratoorsete tüsistuste määr oli alla 2-aastastel lastel suurem kui vanematel lastel ja noorukitel.

Seedetrakti häired

Kirjandusest leitud ohutusaruannete alusel näivad lapsed olevat seedetrakti tüsistustele vastuvõtlikumad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja tunnused

Mõjud seedetraktile, sealhulgas iiveldus ja oksendamine, on kõige tõenäolisemad ägeda intravenoosse üleannustamise tunnused. Kahjustuda võib ka seedetrakti limaskest. Intravenoosse üleannustamise järel on teatatud kõhulahtisusest, mis on mõnel juhul olnud hemorraagiline. Peamine toksiline toime on luuüdi supressioon, mis põhjustab aneemiat, neutropeeniat ja trombotsütopeeniat.

Ravi

Spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamise järel tuleb verepilti vähemalt neli nädalat hoolikalt jälgida, kuni vererakkude arv on taastunud.
Ravi peab olema sümptomaatiline: vereülekanne, antibiootikumravi, vajadusel vereloome kasvufaktorid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, lämmastikipriidi analoogid, ATC-kood: L01AA03.

Toimemehhanism

Melfalaan on bifunktsionaalne alküleeriv aine, mis takistab DNA eraldumist ja replikatsiooni. Karbooniumvaheainete moodustumine mõlemast bis-2-kloroetüüli rühmast võimaldab alküleerimist läbi kovalentse seondumise DNA guaniini 7-lämmastikuga, luues kahe DNA-ahela vahele ristsideme ja takistades nii raku replikatsiooni.

Kliiniline ohutus ja efektiivsus

Koos teiste tsütotoksiliste ravimitega kasutatava PHELINUNi ohutuse ja efektiivsuse tõendamine põhineb kirjanduse allikatel. Kokku teatati uuringutes 3096 patsiendi efektiivsustulemustest; neist 607 osalesid ainult laste (alla 18-aastaste) tulemusi teatavates uuringutes. Nende uuringute tulemusnäitajad olid üldine elumus (*overall survival*, OS), haigusvaba elumus (*disease-free survival*, DFS), sündmusvaba elumus (*event-free survival*, EFS) ja mitteretsidiivne suremus (*non-relapse mortality*, NRM). Melfalaani efektiivsust toetavate avaldatud kliiniliste uuringute tulemused on täiskasvanute ja laste kohta kokkuvõtlikult esitatud allpool.

Täiskasvanud

Baron et al., 2015
Selles Euroopa vere ja luuüdi siirdamise ühenduse ägeda leukeemia töörühma tehtud retrospektiivses uuringus võrreldi tulemusnäitajaid 394 ägeda müeloidleukeemiaga patsiendi kohordis, kellele siirati õelt või vennalt vereloome tüvirakke pärast fludarabiini-busulfaani (n = 218) või fludarabiini-melfalaani (n = 176) manustamist. Busulfaani annused olid vahemikus 7,1…8,9 mg/kg (suukaudsed)

või 6,0…6,9 mg/kg (intravenoossed); melfalaani annused olid vahemikus 130…150 mg/m^2. Mõlemaid peetakse RIC-raviks.
2 aasta pärast täheldati ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel relapseerumisriski statistiliselt olulist vähenemist fludarabiini-melfalaani (FM) rühmas võrreldes fludarabiini-busulfaani (FB) rühmaga (FM 20%, FB 30%; p = 0,007), mida kinnitas mitme muutuja analüüs (HR 0,5, 95% CI 0,3…0,8, p = 0,01).

Kawamura et al., 2017
Selles Jaapanis tehtud retrospektiivses uuringus võrreldi siirdamise tulemusnäitajaid 50-aastastel või vanematel ägeda müeloidleukeemia, ägeda lümfoblastleukeemia või müelodüsplastilise sündroomiga patsientidel pärast fludarabiini ja melfalaani (140 mg/m^2 i.v.) (FM, n = 423), fludarabiini ja busulfaani keskmiste annuste (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n = 463) või fludarabiini ja busulfaani suurte annuste (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n = 721) manustamist. FM ja FB2 peetakse RIC-raviskeemideks ja FB4 peetakse MAC-raviskeemiks. 3 aasta pärast täheldati ägeda müeloidleukeemia, ägeda lümfoblastleukeemia või müelodüsplastilise sündroomiga patsientidel relapseerumisriski statistiliselt olulist vähenemist fludarabiini-melfalaani rühmas võrreldes fludarabiini-busulfaani keskmiste annuste (FB2) rühmaga (FM 27,4%, FB2 37,2%; p = 0,0027), mida kinnitas mitme muutuja analüüs (HR 0,56, 95% CI 0,42…0,74, p < 0,001).

Eom et al., 2013
Selles Lõuna-Koreas suure riskiga ägeda lümfoblastleukeemiaga patsientidel esimese või teise täieliku remissiooni ajal tehtud juhtkontrolluuringus võrreldi tulemusnäitajaid pärast RIC-raviskeemiga (melfalaan 140 mg/m2 ja fludarabiin 150 mg/m2; n = 60) või MAC-raviskeemiga (TBI 13,2 Gy + tsüklofosfamiid 120 mg/kg; n = 120) allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist. 5 aasta üldise elumuse määr fludarabiini-melfalaani kasutamisel oli 54,5%. 5 aasta üldise elumuse määras ei olnud suure riskiga ägeda lümfoblastleukeemiaga patsientidel fludarabiini-melphalaani rühmas TBI-tsüklofosfamiidi rühmaga võrreldes statistiliselt olulisi erinevusi, kuigi RIC-raviskeemi saanud patsiendid olid vanemad või rohkemate kaasuvate haigustega ning seetõttu müeloablatiivseks konditsioneerimiseks sobimatud.

<u>*Lapsed*</u>

Maliigsed hematoloogilised haigused
Kolmes retrospektiivses uuringus tõendati enne allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist koos teiste tsütotoksiliste ravimitega manustatava PHELINUNi ohutus ja efektiivsus maliigse hematoloogilise haigusega (sh äge müeloidleukeemia ja müelodüsplastiline sündroom) lastel.

Lucchini et al., 2017
Selles Euroopa vere ja luuüdi siirdamise ühenduse ägeda leukeemia töörühma tehtud retrospektiivses uuringus võrreldi tulemusnäitajaid > 2- kuni < 18-aastastel ägeda müeloidleukeemiaga lastel, kellele tehti esimese täieliku remissiooni ajal esimest korda allogeenne siirdamine sobivalt õelt või vennalt või pereväliselt doonorilt saadud vereloome tüvirakkudega pärast busulfaani-tsüklofosfamiidi, melfalaani (140 mg/m^2) (n = 133), busulfaani-tsüklofosfamiidi (n = 389) või TBI-tsüklofosfamiidi (n = 109) manustamist. Kõiki neid peetakse MAC-raviskeemideks.
5 aasta pärast täheldati relapseerumisriski statistiliselt olulist vähenemist busulfaani-tsüklofosfamiidi-melfalaani (BuCyMel) rühmas võrreldes TBI-tsüklofosfamiidi (TBICy) ja busulfaani-tsüklofosfamiidi (BuCy) rühmadega: (BuCyMel 14,7%, TBICy 30%, BuCy 31,5%; p < 0,01), mida kinnitas mitme muutuja analüüs (OR 0,44, 95% CI 0,25…0,80; p < 0,01).
5 aasta üldise elumuse määr ja mitteretsidiivse suremuse määr BuCyMel-raviskeemi kasutamisel olid 76,6% ja 10,8% ning mitme muutuja analüüsis ei tuvastatud 5 aasta üldise elumuse ega mitteretsidiivse suremuse määras rühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi.

Locatelli et al., 2015
Selles AIEOP töörühma tehtud retrospektiivses uuringus analüüsiti 143 lapse tulemusi (sh 39 patsienti vanuses 0…1 aastat ja 17 patsienti vanuses 1…2 aastat), kellele tehti pärast ägeda müeloidleukeemia esimese täieliku remissiooni saavutamist selle konsolideerimiseks allogeenste vereloome tüvirakkude

siirdamine. Konditsioneeriv raviskeem sisaldas busulfaani, tsüklofosfamiidi ja melfalaani (140 mg/m^2).
Eri vanusekategooriate (< 1 aasta, 1…2 aastat, 2…10 aastat, > 10 aastat) alamrühmade analüüs ei tuvastanud 8 aasta haigusvabas elumuses statistiliselt olulisi erinevusi. Vanuse ning üldise elumuse ja raviga seotud suremuse näitajate seoste analüüsist ei teatatud.

Strahm et al., 2011
Selles Euroopa lapseea müelodüsplastilise sündroomi töörühma retrospektiivses uuringus analüüsiti 97 müelodüsplastilise sündroomiga last, kellele tehti pärast BuCyMel-raviskeemiga (melfalaani 140 mg/m^2 üksikannus) alustamist allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamine. 5 aasta üldise elumuse määr oli 63%, sündmusvaba elumuse määr 59% ja relapseerumise määr 21%.

Lucchini *et al.* 2017. aasta uuring ei hõlmanud alla 2-aastaseid lapsi ja Locatelli *et al.* 2015. aasta uuringus ei teatatud selle vanusekategooria kohta eraldi üldise elumuse, ohutuse ega raviga seotud suremuse andmeid. Lisaks leiti Sauer *et al.* 2019. aasta uuringus, milles hinnati BuCyMel-raviskeemi ägeda müeloidleukeemiaga lastel, et raviga seotud suremuse ja vanuse korrelatsiooni määr oli 9% alla 12-aastastel lastel ning 31% vanematel lastel ja noorukitel. Seetõttu pole ohutust ja efektiivsust < 2-aastastel ägeda müeloidleukeemiaga lastel kindlaks tehtud ja > 12-aastastel ägeda müeloidleukeemiaga lastel ei tohi melfalaani kasutada (vt lõik 4.4).

Mittemaliigsed hematoloogilised haigused
Kümnes uuringus hinnati enne allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist koos teiste tsütotoksiliste ravimitega kasutatava PHELINUNi ohutust ja efektiivsust kokku 504 patsiendil, sealhulgas lastel (vanus 2 kuud kuni 18 aastat), kellel oli mittemaliigne hematoloogiline haigus, sealhulgas talasseemia, sirprakuline aneemia, hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH) või X-liiteline lümfoproliferatiivne haigus, kombineeritud immuunpuudulikkus või üldine variaabel immuunpuudulikkus, raske kombineeritud immuunpuudulikkus (*severe combined immune deficiency*, SCID), mitte-Fanconi aneemia, luuüdi puudulikkuse häired või metaboolsed häired.
Enamikus uuringutes kasutati RIC-raviskeemi, mis sisaldas alemtuzumabi, fludarabiini ja melfalaani 140 mg/m^2. Suurima uuringu tegid Marsh *et al.* 2015. aastal.

Marsh et al., 2015
Selles retrospektiivses uuringus allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise kohta mittemaliigsete hematoloogiliste haiguste korral kasutati 210 lapsel RIC-raviskeemi alemtuzumabi, fludarabiini ja melfalaaniga 140 mg/m^2. 1 aasta teatatud üldine elumus oli 78% ja 3 aasta oma 69%. 3 aasta sündmusvaba elumuse määr oli 84% patsientidel, kellele siirati sobiva HLA-ga tüvirakke sugulasdoonorilt, ning 64%, 57% ja 14% patsientidel, kellele siirati tüvirakke vastavalt kas sobivalt mittesugulasdoonorilt, 1 sobimatu alleeliga doonorilt või 2 sobimatu alleeliga doonorilt (P < 0,001). 5% patsientidest vajasid siiriku kao tõttu kordussiirdamist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse melfalaani imendumine on väga varieeruv nii ravimi esmase plasmas tuvastamise kui ka plasma tippkontsentratsiooni saavutamise aja osas.
Melfalaani absoluutse biosaadavuse uuringutes oli keskmine absoluutne biosaadavus 56…85%. Müeloablatiivse raviga seotud imendumise variaabluse vältimiseks võib kasutada intravenoosset manustamist.

Jaotumine

Melfalaan jaotub enamikus organismi kudedes. See seondub plasmavalkudega mõõdukalt – teatatud seondumismäär on 69…78%. On tõendeid, et valkudega seondumine on standardannustega ravis tavaliselt saavutatavate plasmakontsentratsioonide vahemikus lineaarne, aga võib suurte annustega ravis täheldatud kontsentratsioonidel muutuda kontsentratsioonist sõltuvaks. Peamine sidumisvalk on

seerumi albumiin, mis annab seondumisest ligikaudu 55…60%, ning 20% seondub α1-happe glükoproteiiniga. Lisaks on melfalaani seondumise uuringud näidanud pöördumatu komponendi olemasolu, mille põhjuseks peetakse alküülivat reaktsiooni plasmavalkudega.

Erineva maliigse haigusega 28 patsiendil, kellele manustati annuseid 70…200 mg kehapindala m^2 kohta 2…20-minutilise infusioonina, olid jaotumise keskmised mahud tasakaaluolekus ja tsentraalses kambris vastavalt 40,2 ±18,3 liitrit ja 18,2 ±11,7 liitrit.

Melfalaan läbib hematoentsefaalbarjääri piiratult. Mitmed uurijad on võtnud liikvoriproove, aga pole leidnud mõõdetavas koguses ravimit. Ühes lastel tehtud suurte annuste uuringus täheldati madalaid liikvorikontsentratsioone (~10% plasmakontsentratsioonist).

Biotransformatsioon

Melfalaani keemiline hüdrolüüsumine monohüdroksümelfalaaniks ja dihüdroksümelfalaaniks on inimesel olulisim metaboolne rada. Need metaboliidid on inaktiivsed.

In vivo ja *in vitro* andmed näitavad, et ravimi poolväärtusaja põhitegur inimesel on spontaanne lagunemine, mitte ensümaatiline metabolism.

Eritumine

15 lapsel ja 11 täiskasvanul, kellele manustati intravenoosselt melfalaani suuri annuseid (140 mg kehapindala m^2 kohta) ja kasutati forsseeritud diureesi, olid keskmine esialgne ja terminaalne poolväärtusaeg vastavalt 6,5 ±3,6 min ja 41,4 ±16,5 min. Erineva maliigse haigusega 28 patsiendil, kellele manustati 2…20-minutilise infusioonina annuseid 70…200 mg kehapindala m^2 kohta, olid keskmine esialgne ja terminaalne poolväärtusaeg vastavalt 8,8 ±6,6 min ja 73,1 ±45,9. Keskmine kliirens oli 564,6 ±159,1 ml/min.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Melfalaani kliirens võib neerupuudulikkusega patsientidel olla aeglasem (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Eakad

Vanuse ja melfalaani kliirensi või melfalaani eritumise terminaalse poolväärtusaja vahel pole leitud korrelatsiooni (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutageensus

Melfalaan oli *Salmonella typhimurium*'il mutageenne. Melfalaan põhjustas kromosoomianomaaliaid *in vitro* (imetajarakkudes) ja *in vivo* (närilistel).
Melfalaani potentsiaalse toksilisuse kliiniline teave on lõikudes 4.4 ja 4.6.

Kantserogeensus

Melfalaan on sarnaselt muudele alküleerivatele ainetele leukemogeenne. Teatatud on ägedast leukeemiast, mis tekkis pärast melfalaani kasutamist nt amüloidoosi, maliigse melanoomi, hulgimüeloomi, makroglobulineemia, külmaaglutiniinide sündroomi ja munasarjavähi raviks.

Melfalaani kasutamise otsuse tegemisel tuleb potentsiaalset terapeutilist kasu võrrelda võimaliku riskiga.

Reproduktsioonitoksilisus ja fertiilsus

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes oli melfalaani ühekordne annus rottidele teratogeenne. Korduvannusega süsteemse reproduktsioonitoksilisuse uuringutes oli melfalaan emale toksiline ja põhjustas kaasasündinud väärarenguid.
Melfalaani ühekordne annus oli isastele hiirtele tsütotoksiline ja põhjustas spermatosoidides kromosoomianomaaliaid. Emastel hiirtel täheldati pesakondade suuruse vähenemist. Pärast taastumist vähenes pesakondade suurus ka aja jooksul, mis oli seotud folliikulite arvu vähenemisega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) (E507)
Povidoon (E1201)

Lahusti

Süstevesi
Propüleenglükool (E1520)
Etanool
Naatriumtsitraat (E331)

6.2 Sobimatus

PHELINUN ei sobi kasutamiseks koos glükoosi sisaldavate infusioonilahustega.
Kasutada soovitatakse vaid naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

PHELINUN 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Avamata viaal:
3 aastat.

PHELINUN 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Avamata viaal:
3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 1 tunni ja 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 25 °C. Seetõttu ei tohi ajavahemik ravimi manustamiskõlblikuks muutmisest ja lahjendamisest kuni infusiooni lõppemiseni ületada 1 tundi ja 30 minutit.
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda, sest see põhjustab sadenemist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis.
Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber

I tüüpi klaasviaal, mis on suletud kaetud klorobutüülkummist punnkorgi ja eemaldatava alumiiniumümbrisega.

Lahusti

I tüüpi klaasviaal, mis on suletud kaetud klorobutüülkummist punnkorgi ja eemaldatava alumiiniumümbrisega.

Pakendi suurus: üks viaal, mis sisaldab 50 mg või 200 mg melfalaani, ja üks viaal, mis sisaldab 10 ml või 40 ml lahustit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

PHELINUNi lahuse valmistamine

Pulber tuleb manustamiskõlblikuks muuta kohe pärast viaali avamist.
PHELINUNi tuleb ette valmistada temperatuuril alla 25 °C, muutes külmkuivatatud pulbri 10 ml või 40 ml lahusti abil manustamiskõlblikuks ning raputades segu kohe ja tugevalt, kuni tekib läbipaistev lahus, kus ei ole nähtavaid osakesi. Kasutada tohib ainult läbipaistvat lahust, kus ei ole nähtavaid osakesi.
Kui kontsentraati ei manustata süstepordi kaudu kiiresti infundeeritavasse infusioonilahusesse, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust enne manustamist veelgi lahjendada, kasutades naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse sobivat kogust, et saada lõppkontsentratsiooniks 0,45…4,0 mg/ml.
PHELINUNi kontsentraadi ja lahuse kõlblikkusaeg on piiratud ning need tuleb valmistada vahetult enne kasutamist.
Maksimaalne aeg lahuse manustamiskõlblikuks muutmise ja naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses lahjendamise ning infusiooni lõpu vahel tohib olla 1 tund ja 30 minutit.

Käsitsemine ja kõrvaldamine

PHELINUN tuleb ette valmistada selleks ettenähtud alal. Tervishoiutöötajad peavad kasutama sobivaid vahendeid, sealhulgas pikkade varrukatega riideid, näokaitset, kaitsemütsi, kaitseprille, steriilseid ühekorrakindaid, tööpinna kaitsevahendeid, mahuteid ja jäätmekotte. Purunenud mahuteid tuleb käsitseda samu ettevaatusabinõusid rakendades ja neid tuleb pidada saastunud jäätmeteks. Tervishoiutöötajad peavad järgima antineoplastiliste ainete ohutu käsitsemise ja kõrvaldamise protseduure ning tsütotoksiliste ravimite kohta kehtivaid soovitusi (vt lõik 4.2).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

Itaalia
Telefon: + 39 0240700445
e-post: adienne@adienne.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.november 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVADTOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PHELINUN 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

melfalaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriviaal sisaldab 50 mg melfalaani (melfalaanvesinikkloriidina).

Pärast 10 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist on lahuse lõppkontsentratsioon 5 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained:

Pulber: vesinikkloriidhape ja povidoon

Lahusti: süstevesi, propüleenglükool, etanool ja naatriumtsitraat. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Üks viaal 50 mg pulbriga
Üks viaal 10 ml lahustiga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne kasutamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist / lahjendamist tuleb ravim viivitamatult ära kasutada.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis.
Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1487/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Pulbriviaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PHELINUN 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

melfalaan

Intravenoosne kasutamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg

6. MUU

Tsütotoksiline

ADIENNE S.r.l. S.U.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Lahustiviaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

50 mg PHELINUNi lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

Ainult lahustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 ml

6. MUU

ADIENNE S.r.l. S.U.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PHELINUN 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

melfalaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriviaal sisaldab 200 mg melfalaani (melfalaanvesinikkloriidina).

Pärast 40 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist on lahuse lõppkontsentratsioon 5 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained:

Pulber: vesinikkloriidhape ja povidoon

Lahusti: süstevesi, propüleenglükool, etanool ja naatriumtsitraat. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Üks viaal 200 mg pulbriga
Üks viaal 40 ml lahustiga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne kasutamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist / lahjendamist tuleb ravim viivitamatult ära kasutada.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis.
Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1487/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pulbriviaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PHELINUN 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

melfalaan

Intravenoosne kasutamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriviaal sisaldab 200 mg melfalaani (melfalaanvesinikkloriidina).

Pärast 40 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist on lahuse lõppkontsentratsioon 5 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained: vesinikkloriidhape ja povidoon. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks viaal 200 mg pulbriga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne kasutamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist / lahjendamist tuleb ravim viivitamatult ära kasutada.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis.
Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1487/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Lahustiviaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

200 mg PHELINUNi lahusti

2. MANUSTAMISVIIS

Ainult lahustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 ml

6. MUU

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PHELINUN 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti
melfalaan

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PHELINUN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PHELINUNi kasutamist
3. Kuidas PHELINUNi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PHELINUNi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PHELINUN ja milleks seda kasutatakse

PHELINUN sisaldab toimeainet nimega melfalaan, mis kuulub tsütotoksiliste (keemiaravi) ravimite rühma ja mille toimel väheneb teatud rakkude arv.

PHELINUNi võib kasutada üksi või koos teiste ravimitega või koos kogu keha kiiritusega järgmiste haiguste raviks:
- eri tüüpi luuüdikasvajad: hulgimüeloom, äge lümfoblastleukeemia (mida nimetatakse ka ägedaks lümfotsüütleukeemiaks, ÄLL) ning äge müeloidleukeemia (ÄML);
- maliigne lümfoom (Hodgkini lümfoom ja mitte-Hodgkini lümfoom) – vähk, mis mõjutab teatud tüüpi valgeid vereliblesid, mida nimetatakse lümfotsüütideks (nakkustega võitlevad rakud);
- neuroblastoom – vähiliik, mis hakkab kasvama ebanormaalsetest närvirakkudest;
- kaugelearenenud munasarjavähk;
- kaugelearenenud rinnavähk.

PHELINUNi kasutatakse ka koos teiste tsütotoksiliste ravimitega ettevalmistava ravimina enne vereloome tüvirakkude siirdamist verevähi ravimiseks täiskasvanutel ning verevähi ja muude verehaiguste ravimiseks lastel.

2. Mida on vaja teada enne PHELINUNi kasutamist

Kui teil on küsimusi, pöörduge julgelt oma arsti poole.

Teile ei tohi manustada PHELINUNi
- kui olete allergiline melfalaani või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6);
- kui olete rase (vaid vereloome tüvirakkude siirdamisele eelneva ravi korral) või imetate last (vt lõik 2 „Rasedus, imetamine ja viljakus“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui hakkate saama ravi melfalaaniga, jälgitakse teie verd hoolikalt, sest see ravim on tugevalt tsütotoksiline ja vähendab oluliselt vererakkude hulka.

Enne melfalaaniga ravi alustamist rääkige oma arstile, kui teil esineb mis tahes järgmine seisund:

- Teile on hiljuti tehtud kiiritusravi või olete võtnud vähiravimeid, sest need põhjustavad sageli vererakkude arvu vähenemist.

- Teil on nakkuse tunnused (palavik, külmavärinad jne). Melfalaanravi korral võib arst määrata teile nakkustega võitlemiseks selliseid ravimeid nagu antibiootikumid, seenevastased ained või viirusevastased ained. Arst võib manustada teile ka veretooteid (nt punaliblesid ja vereliistakuid).

- Teil on probleeme neerudega või neerupuudulikkus (neerude talitlusvõime vähenemine). Sellisel juhul tuleb PHELINUNi annust vähendada.

- Teil on kunagi olnud veenitromboos. Melfalaani kasutamine koos lenalidomiidi ja prednisooni või talidomiidi või deksametasooniga võib suurendada tromboosiriski. Arst võib määrata teile ravimeid tromboosiriski vähendamiseks.

Melfalaani võtmise ajal on soovitatav piisav hüdreerimine ja forsseeritud diurees (vedelike rohke veeni tilgutamine).

Infektsioonide ennetamiseks ja raviks antakse teile ravimeid, nagu antimikroobsed ained.
Seedetrakti tüsistuste ennetamiseks ja raviks antakse teile ravimeid, nagu antiemeetikumid.

Lapsed ja noorukid
Lastel ja noorukitel on suurem risk tõsiste hingamisteede ja seedetraktiga seotud tüsistuste tekkimiseks. Rääkige viivitamatult oma arsti või meditsiiniõega, kui tekib hingamise või seedetraktiga seotud häireid.

Melfalaani ei tohi kasutada vereloome tüvirakkude siirdamise eelse ettevalmistava ravimina üle 12-aastastel ägeda müeloidleukeemiaga noorukitel.
Melfalaani kasutamise ohutus ja efektiivsus vereloome tüvirakkude siirdamise eelse ettevalmistava ravimina ägeda müeloidleukeemia või ägeda lümfoblastleukeemiaga alla 2-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Muud ravimid ja PHELINUN
Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud retseptita ostetud ravimeid.

Kindlasti teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- muud tsütotoksilised ravimid (keemiaravi);
- nalidiksiinhape (kuseteede infektsiooni raviks kasutatav antibiootikum): see võib koos melfalaaniga manustamisel tekitada lastel surmaga lõppevat hemorraagilist enterokoliiti;
- busulfaan (teatud vähiliigi ravim); lastel on teatatud, et melfalaani manustamine vähem kui 24 tundi pärast suukaudse busulfaani viimast annust võib mõjutada toksilisuse teket;
- te plaanite minna vaktsineerima või kui teid hiljuti vaktsineeriti. See on tähtis, sest mõned nõrgestatud elusvaktsiinid (näiteks poliomüeliidi, leetrite, mumpsi ja punetiste vaktsiinid) võivad tekitada melfalaaniga ravi ajal nakkuse.

Teatatud on neerufunktsiooni vähenemisest, kui hülgamisreaktsiooni ennetamiseks pärast vereloome tüvirakkude siirdamist on kasutatud tsüklosporiini.

Rasedus, imetamine ja viljakus
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

<u>Rasedus</u>

Vereloome tüvirakkude siirdamine on rasedatele naistele vastunäidustatud. Muudel näidustustel ei ole ravi melfalaaniga raseduse ajal soovitatav, sest see võib loodet püsivalt kahjustada.

Kui olete rase, pidage enne melfalaani kasutamist nõu oma arstiga.
Peate koos arstiga kaaluma melfalaanravi kasu ja võimalikke riske teile ja teie lapsele.

Kui te saate või kui teie partner saab ravi melfalaaniga või kui sellisest ravist on möödas vähem kui 6 kuud, peate kasutama rasestumise vältimiseks tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas melfalaan eritub rinnapiima. Ärge PHELINUNiga ravi ajal last rinnaga toitke.

Viljakus

Melfalaan võib mõjutada munasarju või spermat, põhjustades viljatust (võimetust rasestuda). Naistel võib lõppeda ovulatsioon ja sellest tulenevalt ka menstruatsioon (amenorröa). Loomkatsetest on teada, et meestel võib kvaliteetsete spermatosoidide hulk väheneda või muutuda tuvastamatuks. Seetõttu soovitatakse meestel kaaluda enne ravi alustamist sperma säilitamist.

Rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

Nii meestel kui ka naistel, kes saavad ravi melfalaaniga, soovitatakse kasutada ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
See ravim võib põhjustada iiveldust ja oksendamist, mis võib vähendada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Ravim sisaldab ka alkoholi, mis mõjutab tõenäoliselt lapsi ja noorukeid (vt lõik 2 „PHELINUN sisaldab etanooli (alkoholi)“).

PHELINUN sisaldab etanooli (alkoholi).
Ravim sisaldab 0,4 g alkoholi (etanooli) ühes lahustiviaalis, mis vastab 42 mg/ml-le (0,42% w/v). Alkoholi sisaldus selle ravimi lahustiviaalis on sama kui 10 ml-s õlles või 4 ml-s veinis.

Täiskasvanud
Väike alkoholi kogus selles ravimis ei oma tõenäoliselt toimet täiskasvanutele.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.
Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui kasutate teisi ravimeid.
Kui olete rase või imetate, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Vt ka teave eespool lõigus „Rasedus“.
Kui teil esineb alkoholi liigtarvitamist, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Lapsed ja noorukid
Alkoholi kogus selles ravimis omab tõenäoliselt toimet lastele ja noorukitele. Toimete seas võivad olla unisus ja käitumishäired. See võib mõjutada nende keskendumisvõimet ja kehalist võimekust. Kui teil on epilepsia või maksahaigus, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.
Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui kasutate teisi ravimeid.
Kui olete rase või imetate, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Vt ka teave eespool lõigus „Rasedus“.
Kui teil esineb alkoholi liigtarvitamist, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

PHELINUN sisaldab propüleenglükooli.
Ravimi sisaldab 6,2 g propüleenglükooli 10 ml lahustis, mis vastab 0,62 g/ml-le.

Kui teie laps on noorem kui 5-aastane, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist oma arsti või apteekriga, eriti juhul kui laps saab teisi propüleenglükooli või alkoholi sisaldavaid ravimeid.

Kui olete rase või imetate, ärge kasutage seda ravimit, välja arvatud juhul, kui seda on soovitanud teie arst. Vt ka teave eespool lõigus „Rasedus“.

Kui teil esineb maksa- või neeruhaigus, ärge kasutage seda ravimit, välja arvatud juhul, kui seda on soovitanud teie arst. Teie arst võib teid selle ravimi kasutamise ajal täiendavalt kontrollida.

Ravimis sisalduva propüleenglükooli toime võib olla sarnane alkoholi tarbimisega ja suurendada kõrvaltoimete riski.

Kasutage seda ravimit ainult arsti soovitusel. Teie arst võib teid selle ravimi kasutamise ajal täiendavalt kontrollida.

PHELINUN sisaldab naatriumi
See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas PHELINUNi manustatakse

PHELINUNi annab teile alati tervishoiutöötaja, kellel on kogemused vähiravimite kasutamise või tüvirakkude siirdamise alal.

Arst arvutab PHELINUNi annuse teie kehapindala või kehamassi ning haiguse ja neerude talitlusvõime järgi.

PHELINUNi kasutamisel vereloome tüvirakkude siirdamise eelse ravimina antakse seda alati koos teiste ravimitega.

Kasutamine täiskasvanutel
Soovitatav annus on 100…200 mg kehapindala m^2 kohta. Annuse võib jagada 2…3 järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks.

Kasutamine lastel
Annustamisskeem on järgmine: üks 100…240 mg annus kehapindala m^2 kohta. Annuse võib jagada 2…3 järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks.

Kasutamine vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel
Annus on tavaliselt väiksem, sõltuvalt neeruhaiguse raskusastmest.

Manustamine
PHELINUNi manustatakse infusioonina (tilgutiga) veeni.

Kui PHELINUNi infundeeritakse kogemata veeniväliselt ümbritsevatesse kudedesse või kui seda lekib veenist ümbritsevatesse kudedesse, tuleb PHELINUNi manustamine viivitamatult katkestada, sest see võib põhjustada raskeid koekahjustusi. Selle tagajärg on tavaliselt torkav ja põletav valu. Kui patsiendid pole võimelised valu tekkest märku andma, tuleb koekahjustusi kahtlustada muude tunnuste, näiteks süstekohal tekkiva punetuse ja turse põhjal.

Kui teile manustatakse PHELINUNi rohkem kui ette nähtud
Kui arvate, et teile on ravimit manustatud liiga palju, või kui annus on vahele jäänud, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime järgmistest, pidage viivitamatult nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Tõsised kõrvaltoimed
Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige oma eriarstiga või pöörduge kohe haiglasse:

- Siirik peremehe vastu reaktsioon pärast vereloome tüvirakkude siirdamist (selle reaktsiooni korral ründavad siiratud rakud teie organismi, mis võib olla eluohtlik)
- Veres ringlevate rakkude ja trombotsüütide arvu vähenemine, mis võib põhjustada aneemiat (erütrotsüütide arvu vähenemist), ebanormaalset veritsust, verevalumeid
- Nakkus, mis võib olla raske või eluohtlik
- Seedetrakti verejooks
- Kahe või enama organsüsteemi talitlushäire, mis võib põhjustada ebamugavust ja olla eluohtlik
- Naistel – reproduktsioonvhäired, mis võivad põhjustada munasarjade talitlushäiret ja enneaegset menopausi
- Meestel – spermatosoidide arvu vähenemine spermas (azoospermia)
- Septiline šokk
- Vähi progressioon, relaps või retsidiiv, uue vähi teke
- Leukeemia, müelodüsplastiline sündroom (teatud tüüpi verevähk)
- Hingamisteede häired: hingamispuudulikkus, hingeldus (äge respiratoorse distressi sündroom), kopsupõletik (pneumoniit, idiopaatilise pneumoonia sündroom), kopsukudede paksenemine (interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsufibroos), kopsuverejooks
- Verehüüvete teke väikestes veresoontes kogu kehas, mis kahjustab aju, neerusid ja südant
- Peaaju verejooks
- Maksahäired: maksa toksiline kahjustus, maksaveeni sulgus
- Neerukahjustus (äge neerukahjustus, nefrootiline sündroom), neerude talitlusvõime vähenemine
- Allergiline reaktsioon; tunnusteks võivad olla urtikaaria, turse, nahalööve, teadvuse kadu, hingamisraskused, madal vererõhk, südamepuudulikkus ja surm
- Kollaps (südameseiskuse tõttu)
- Haigus, mille korral erütrotsüüdid enneaegselt lagunevad – võib tekitada tugevat väsimust, hingeldust ja peapööritust, peavalu ja naha või silmade kollasust
- Kardiovaskulaarsed häired: südame pumbafunktsiooni muutused ja kõrvalekalded, mis põhjustavad vedeliku peetust, hingeldust, väsimust (südamepuudulikkus, kardiomüopaatia) ja südant ümbritsevate kudede põletikku (perikardi efusioon)
- Vererõhu tõus kopsuarterites
- Rasked põletikulised ja immunoloogilised tüsistused (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos)
- Raske nahakahjustus (nt nahamuutused, vesivillid, ketendus, raskematel juhtudel irdumine), mis võib hõlmata kogu kehapinda ja olla eluohtlik (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs)
- Veritsus
- Verehüüvete teke süvaveenides, eriti jalgades (süvaveenitromboos) ja kopsuarteri sulgus (kopsuemboolia)

Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Alopeetsia (juuste väljalangemine) – suurte annuste korral

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Iiveldus
- Oksendamine
- Kõhulahtisus

- Suu ja suuümbruse põletik (stomatiit)
- Palavik, külmavärinad
- Menstruatsioonitsüklite puudumine (amenorröa)
- Alopeetsia (juuste väljalangemine) – tavapäraste annuste korral

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)
- Nahakahjustused: väikeste laatuvate sõlmedega nahapunetus (makulopapulaarne lööve)
- Raske verehaigusega patsientidel võivad tekkida kuumahood või surisemistunne

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)
- Kihelus
- Maksahäired, mis võivad avalduda vereanalüüsis või põhjustada ikterust (silmavalgete ja naha kollasus)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- Kusepõie põletik ja veri uriinis
- Vere kreatiniinitaseme tõus

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel on suurem risk tõsiste hingamisteede ja seedetraktiga seotud tüsistuste tekkimiseks.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PHELINUNi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte hoida külmkapis.
Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on ravim stabiilne 1 tund ja 30 minutit temperatuuril 25°C. Seetõttu ei tohi kogu aeg alates manustamiskõlblikuks muutmisest ja lahjendamisest kuni infusiooni lõpetamiseni ületada 1 tundi ja 30 minutit.
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PHELINUN sisaldab
- Toimeaine on melfalaan. Üks pulbriviaal sisaldab 50 mg melfalaani (melfalaanvesinikkloriidina). Pärast 10 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist on lahuse lõppkontsentratsioon 5 mg/ml melfalaani.

- Muud koostisosad:
  Pulber: vesinikkloriidhape (E507) ja povidoon (E1201)
  Lahusti: süstevesi, propüleenglükool (E1520), etanool ja naatriumtsitraat (E331) (vt lõik 2).

Kuidas PHELINUN välja näeb ja pakendi sisu
PHELINUN on infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti.
Pulber on läbipaistvas klaasviaalis valge kuni kahvatukollase pulbri või paakunud pulbrina. Lahusti on värvitu läbipaistev lahus läbipaistvas klaasviaalis.

Iga PHELINUNi pakend sisaldab: üks viaal 50 mg pulbriga (melfalaan) ja üks viaal 10 ml lahustiga.

Müügiloa hoidja
ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Itaalia
Telefon: +39 0240700445
e-post: adienne@adienne.com

Tootja
NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Itaalia
Telefon: +39 0331 581111

Müügiloa hoidja ja tootja
ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Itaalia
Tel: +39 02 40700445
adienne@adienne.com

Infoleht on viimati uuendatud kuu YYYY.

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu

---

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

PHELINUN 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Sarnaselt muude suures annuses kasutatavate keemiaravimitega tuleb selle ravimi ettevalmistamisel ja käsitsemisel rakendada mitmeid ettevaatusabinõusid, et tagada nii tervishoiutöötajate kui ka keskkonna kaitse, arvestades patsiendi ohutuse tagamiseks vajalikke tingimusi.

Lisaks tavapärastele ettevaatusabinõudele süstitavate ravimite steriilsuse säilitamiseks tuleb teha järgmist:
- kanda pikkade varrukatega riideid ja tihedalt suletavaid mansette, et vältida lahuse sattumist nahale;
- kanda ühekordset kirurgilist maski ja kaitseprille;
- pärast aseptilist kätepesu tõmmata kätte ühekorrakindad;

- lahus ette valmistada selleks ettenähtud alal;
- katkestada infusioon ekstravasatsiooni korral;
- visata lahuse valmistamisel kasutatud materjalid (süstlad, mähised, ühekordsed pinnad, viaal) vastavaks otstarbeks märgistatud mahutisse;
- hävitada saastunud jäätmed;
- olla väljaheidete ja okse käsitsemisel ettevaatlik.

Kui PHELINUN puutub kogemata kokku nahaga, tuleb nahka kohe põhjalikult seebi ja veega pesta. Kui ravim puutub kogemata kokku silmade või limaskestadega, loputage neid rohke veega. Ravimi sissehingamist tuleb vältida.

Rasedad peavad tsütotoksiliste ravimite käsitsemist vältima.

Annustamine

Täiskasvanud

Hulgimüeloom, maliigne lümfoom (Hodgkini või mitte-Hodgkini lümfoom), äge lümfoblast- ja müeloblastleukeemia (ÄLL ja ÄML), munasarjavähk ja rinnanäärme adenokartsinoom, suures annuses
Annustamisskeem on järgmine: üks 100…200 mg annus kehapindala m^2 kohta (ligikaudu 2,5…5,0 mg kehamassi kg kohta). Annuse võib jagada 2…3 järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks. Kui annus ületab 140 mg kehapindala m^2 kohta, tuleb pärast annustamist siirata autoloogseid vereloome tüvirakke.

Maliigsed hematoloogilised haigused, enne allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist
Soovitatav annus on 140 mg/m^2 ühe infusioonina üks kord ööpäevas või 70 mg/m^2 üks kord ööpäevas kahel järjestikusel päeval.

Lapsed

Äge lümfoblast- ja müeloblastleukeemia, suures annuses
Annustamisskeem on järgmine: üks 100…200 mg annus kehapindala m^2 kohta (ligikaudu 2,5…5,0 mg kehamassi kg kohta). Annuse võib jagada 2…3 järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks. Kui annus ületab 140 mg kehapindala m^2 kohta, tuleb pärast annustamist siirata autoloogseid vereloome tüvirakke.

Lapseea neuroblastoom
Soovitatav annus püsiva ravivastuse saamiseks tavaravis on üks 100…240 mg annus kehapindala m^2 kohta (mis on vahel jagatud kolmel järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks) koos autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamisega. Infusiooni kasutatakse kas eraldi või koos kiiritusravi ja/või teiste tsütotoksiliste ravimitega.

Hematoloogilised haigused, enne allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist
Soovitatav annus on järgmine:
- maliigsed hematoloogilised haigused: 140 mg/m^2 ühe infusioonina üks kord ööpäevas;
- mittemaliigsed hematoloogilised haigused: 140 mg/m^2 ühe infusioonina üks kord ööpäevas või 70 mg/m^2 üks kord ööpäevas kahel järjestikusel päeval.

Trombemboolilised tüsistused

Tromboosi profülaktilist ravi tuleb teha vähemalt esimesel 5 ravikuul, eriti suurenenud tromboosiriskiga patsientidele. Enne profülaktiliste antitrombootiliste ravimeetmete kasutamise otsust tuleb põhjalikult hinnata tromboosi tekkeriski individuaalsel patsiendil (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Soovitatakse tagada patsientide piisav vedeliku tarbimine ja sunddiurees ning profülaktiline antimikroobsete (bakteriaalsete, seen- ja viirusinfektsioonide vastaste) ainete manustamine (vt lõigud 4.4).

On täheldatud, et tsüklofosfamiid vähendab ravieelselt kõrge annusega PHELINUNi poolt põhjustatud seedetrakti kahjustuste tõsidust, ning täiendavate detailide jaoks tuleb tutvuda kirjandusega (vt lõigud 4.8).

Profülaktiliste meetmete, nagu antimikroobsete ainete manustamine, rakendamine võib olla kasulik (vt lõigud 4.8).

GvHD esinemist saab ennetada immuunsüsteemi pärssiva ravi kasutamisega hematopoeetilise tüviraku siirdamise järel profülaktikaks (vt lõigud 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad
Annustamissoovitused PHELINUNi eakatele manustamise kohta puuduvad.
Eakatele manustatakse aga sageli melfalaani tavaannuseid.
Kogemused melfalaani suurte annuste kasutamise kohta eakatel patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb enne melfalaani suurte annuste kasutamist eakatel kaaluda nende seisundit, et säiliks adekvaatne üldseisund ja elundite talitlusvõime.

Neerupuudulikkus
Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb annustamisskeemi kohandada (vt lõik 4.4).
Neerupuudulikkus võib vähendada melfalaani kliirensit (kuigi see on varieeruv).
Melfalaani suuri annuseid koos vereloome tüvirakkude kogumise ja tagasisiirdamisega on kasutatud edukalt isegi lõppstaadiumis neerupuudulikkusega dialüüsravil patsientidel.
Mõõduka neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientidel, kes saavad kõrge annusega Melphalaniga ravi ilma hematopoeetilise tüviraku taastamiseta, on tavaline annuse vähendamine 50%. Kõrge annusega Melphalani (üle 140 mg/m^2) kasutamine ilma hematopoeetilise tüviraku taastamiseta ei ole soovitatav patsientidel, kellel on raske neerufunktsiooni häire.
Melfalaani suurte intravenoossete annuste (100…240 mg kehapindala m^2 kohta) kasutamisel sõltub annuse vähendamise vajadus neerupuudulikkuse astmest, kas toimub vereloome tüvirakkude tagasisiirdamine ja ravivajadusest. Melfalaani annuseid üle 140 mg/m^2 tuleb manustada vereloome tüvirakkude kogumise ja tagasisiirdamisega.

Maksafunktsiooni häire
Kerge maksapuudulikkusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmed mõõduka või raske maksapuudulikkusega patsientide kohta on ebapiisavad.

PHELINUNi lahuse valmistamine

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid riknemise märke.
PHELINUNi tuleb valmistada temperatuuril alla 25 °C, muutes külmkuivatatud pulbri 10 ml lahusti abil manustamiskõlblikuks ning raputades seda kohe ja tugevalt, kuni tekib läbipaistev lahus, kus ei ole nähtavaid osakesi. Kasutada tohib ainult läbipaistvat lahust, kus ei ole nähtavaid osakesi.

Kui kontsentraati ei manustata kiireks manustamiseks ettenähtud infusioonipordi kaudu, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust enne manustamist veelgi lahjendada, kasutades naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse sobivat kogust, et saada lõppkontsentratsioon 0,45–

4,0 mg/ml.
PHELINUNi kontsentraadi ja lahuse stabiilsus on ajaliselt piiratud ning need tuleb valmistada vahetult enne kasutamist. Maksimaalne aeg manustamiskõlblikuks muutmise ja naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses lahjendamise ning infusiooni lõpu vahel on 1 tund ja 30 minutit.

PHELINUN ei sobi kasutamiseks koos glükoosi sisaldavate infusioonilahustega.

Kasutada soovitatakse vaid naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Kui manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahuses on näha hägusust või kristalle, tuleb valmistatud lahus hävitada.

Manustamisviis

PHELINUN on ette nähtud vaid intravenoosseks kasutamiseks.
PHELINUNi manustamisel perifeersetesse veenidesse on täheldatud ekstravasatsiooni riski. Ekstravasatsiooni korral tuleb manustamine viivitamatult katkestada ja kasutada tsentraalveenikateetrit.

PHELINUNi kontsentraati (5 mg/ml) on soovitatav aeglaselt süstida kiireks manustamiseks ettenähtud infusiooniporti.

PHELINUNi suuri annuseid, tüvirakkude siirdamisega või ilma, soovitatakse ekstravasatsiooni vältimiseks manustada lahjendatud kujul läbi tsentraalveenikateetri. Kui kontsentraadi (5 mg/ml) aeglane süstimine kiireks manustamiseks ettenähtud infusiooniporti ei ole võimalik, võib PHELINUNi, mida on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega veelgi lahjendatud, manustada infusioonikotis aeglase infusioonina.
Kui PHELINUNi lahjendatakse infusioonilahuses veelgi, väheneb temperatuuri tõustes selle stabiilsus ja suureneb kiiresti lagunemiskiirus.
Infusioonilahust soovitatakse hoida temperatuuril alla 25 °C.

Hävitamine

1,5 tunni jooksul kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada tsütotoksiliste ravimite käsitsemise ja hävitamise standardjuhiste järgi.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt tsütotoksilistele ravimitele kehtivatele kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PHELINUN 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti
melfalaan

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PHELINUN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PHELINUNi kasutamist
3. Kuidas PHELINUNi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PHELINUNi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PHELINUN ja milleks seda kasutatakse

PHELINUN sisaldab toimeainet nimega melfalaan, mis kuulub tsütotoksiliste (keemiaravi) ravimite rühma ja mille toimel väheneb teatud rakkude arv.

PHELINUNi võib kasutada üksi või koos teiste ravimitega või koos kogu keha kiiritusega järgmiste haiguste raviks:
- eri tüüpi luuüdikasvajad: hulgimüeloom, äge lümfoblastleukeemia (mida nimetatakse ka ägedaks lümfotsüütleukeemiaks, ÄLL) ning äge müeloidleukeemia (ÄML);
- maliigne lümfoom (Hodgkini lümfoom ja mitte-Hodgkini lümfoom) – vähk, mis mõjutab teatud tüüpi valgeid vereliblesid, mida nimetatakse lümfotsüütideks (nakkustega võitlevad rakud);
- neuroblastoom – vähiliik, mis hakkab kasvama ebanormaalsetest närvirakkudest;
- kaugelearenenud munasarjavähk;
- kaugelearenenud rinnavähk.

PHELINUNi kasutatakse ka koos teiste tsütotoksiliste ravimitega ettevalmistava ravimina enne vereloome tüvirakkude siirdamist verevähi ravimiseks täiskasvanutel ning verevähi ja muude verehaiguste ravimiseks lastel.

2. Mida on vaja teada enne PHELINUNi kasutamist

Kui teil on küsimusi, pöörduge julgelt oma arsti poole.

Teile ei tohi manustada PHELINUNi
- kui olete allergiline melfalaani või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6);
- kui olete rase (vaid vereloome tüvirakkude siirdamisele eelneva ravi korral) või imetate last (vt lõik 2 „Rasedus, imetamine ja viljakus“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui hakkate saama ravi melfalaaniga, jälgitakse teie verd hoolikalt, sest see ravim on tugevalt tsütotoksiline ja vähendab oluliselt vererakkude hulka.

Enne melfalaaniga ravi alustamist rääkige oma arstile, kui teil esineb mis tahes järgmine seisund:

- Teile on hiljuti tehtud kiiritusravi või olete võtnud vähiravimeid, sest need põhjustavad sageli vererakkude arvu vähenemist.

- Teil on nakkuse tunnused (palavik, külmavärinad jne). Melfalaanravi korral võib arst määrata teile nakkustega võitlemiseks selliseid ravimeid nagu antibiootikumid, seenevastased ained või viirusevastased ained. Arst võib manustada teile ka veretooteid (nt punaliblesid ja vereliistakuid).

- Teil on probleeme neerudega või neerupuudulikkus (neerude talitlusvõime vähenemine). Sellisel juhul tuleb PHELINUNi annust vähendada.

- Teil on kunagi olnud veenitromboos. Melfalaani kasutamine koos lenalidomiidi ja prednisooni või talidomiidi või deksametasooniga võib suurendada tromboosiriski. Arst võib määrata teile ravimeid tromboosiriski vähendamiseks.

Melfalaani võtmise ajal on soovitatav piisav hüdreerimine ja forsseeritud diurees (vedelike rohke veeni tilgutamine).
Infektsioonide ennetamiseks ja raviks antakse teile ravimeid, nagu antimikroobsed ained.
Seedetrakti tüsistuste ennetamiseks ja raviks antakse teile ravimeid, nagu antiemeetikumid.

Lapsed ja noorukid
Lastel ja noorukitel on suurem risk tõsiste hingamisteede ja seedetraktiga seotud tüsistuste tekkimiseks. Rääkige viivitamatult oma arsti või meditsiiniõega, kui tekib hingamise või seedetraktiga seotud häireid.

Melfalaani ei tohi kasutada vereloome tüvirakkude siirdamise eelse ettevalmistava ravimina üle 12-aastastel ägeda müeloidleukeemiaga noorukitel.
Melfalaani kasutamise ohutus ja efektiivsus vereloome tüvirakkude siirdamise eelse ettevalmistava ravimina ägeda müeloidleukeemia või ägeda lümfoblastleukeemiaga alla 2-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Muud ravimid ja PHELINUN
Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud retseptita ostetud ravimeid.

Kindlasti teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- muud tsütotoksilised ravimid (keemiaravi);
- nalidiksiinhape (kuseteede infektsiooni raviks kasutatav antibiootikum): see võib koos melfalaaniga manustamisel tekitada lastel surmaga lõppevat hemorraagilist enterokoliiti;
- busulfaan (teatud vähiliigi ravim); lastel on teatatud, et melfalaani manustamine vähem kui 24 tundi pärast suukaudse busulfaani viimast annust võib mõjutada toksilisuse teket;
- te plaanite minna vaktsineerima või kui teid hiljuti vaktsineeriti. See on tähtis, sest mõned nõrgestatud elusvaktsiinid (näiteks poliomüeliidi, leetrite, mumpsi ja punetiste vaktsiinid) võivad tekitada melfalaaniga ravi ajal nakkuse.

Teatatud on neerufunktsiooni vähenemisest, kui hülgamisreaktsiooni ennetamiseks pärast vereloome tüvirakkude siirdamist on kasutatud tsüklosporiini.

Rasedus, imetamine ja viljakus
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

<u>Rasedus</u>

Vereloome tüvirakkude siirdamine on rasedatele naistele vastunäidustatud. Muudel näidustustel ei ole ravi melfalaaniga raseduse ajal soovitatav, sest see võib loodet püsivalt kahjustada.

Kui olete rase, pidage enne melfalaani kasutamist nõu oma arstiga.
Peate koos arstiga kaaluma melfalaanravi kasu ja võimalikke riske teile ja teie lapsele.

Kui te saate või kui teie partner saab ravi melfalaaniga või kui sellisest ravist on möödas vähem kui 6 kuud, peate kasutama rasestumise vältimiseks tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas melfalaan eritub rinnapiima. Ärge PHELINUNiga ravi ajal last rinnaga toitke.

Viljakus

Melfalaan võib mõjutada munasarju või spermat, põhjustades viljatust (võimetust rasestuda). Naistel võib lõppeda ovulatsioon ja sellest tulenevalt ka menstruatsioon (amenorröa). Loomkatsetest on teada, et meestel võib kvaliteetsete spermatosoidide hulk väheneda või muutuda tuvastamatuks. Seetõttu soovitatakse meestel kaaluda enne ravi alustamist sperma säilitamist.

Rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

Nii meestel kui ka naistel, kes saavad ravi melfalaaniga, soovitatakse kasutada ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
See ravim võib põhjustada iiveldust ja oksendamist, mis võib vähendada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Ravim sisaldab ka alkoholi, mis mõjutab tõenäoliselt lapsi ja noorukeid (vt lõik 2 „PHELINUN sisaldab etanooli (alkoholi)“).

PHELINUN sisaldab etanooli (alkoholi).
Ravim sisaldab 1,6 g alkoholi (etanooli) ühes lahustiviaalis, mis vastab 42 mg/ml-le (0,42% w/v). Alkoholi sisaldus selle ravimi lahustiviaalis on sama kui 40 ml-s õlles või 17 ml-s veinis.

Täiskasvanud
Väike alkoholi kogus selles ravimis ei oma tõenäoliselt toimet täiskasvanutele.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.
Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui kasutate teisi ravimeid.
Kui olete rase või imetate, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Vt ka teave eespool lõigus „Rasedus“.
Kui teil esineb alkoholi liigtarvitamist, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Lapsed ja noorukid
Alkoholi kogus selles ravimis omab tõenäoliselt toimet lastele ja noorukitele. Toimete seas võivad olla unisus ja käitumishäired. See võib mõjutada nende keskendumisvõimet ja kehalist võimekust. Kui teil on epilepsia või maksahaigus, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.
Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui kasutate teisi ravimeid.
Kui olete rase või imetate, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Vt ka teave eespool lõigus „Rasedus“.
Kui teil esineb alkoholi liigtarvitamist, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

PHELINUN sisaldab propüleenglükooli.
Ravimi sisaldab 24,9 g propüleenglükooli 40 ml lahustis, mis vastab 0,62 g/ml-le.

Kui teie laps on noorem kui 5-aastane, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist oma arsti või apteekriga, eriti juhul kui laps saab teisi propüleenglükooli või alkoholi sisaldavaid ravimeid.

Kui olete rase või imetate, ärge kasutage seda ravimit, välja arvatud juhul, kui seda on soovitanud teie arst. Vt ka teave eespool lõigus „Rasedus“.

Kui teil esineb maksa- või neeruhaigus, ärge kasutage seda ravimit, välja arvatud juhul, kui seda on soovitanud teie arst. Teie arst võib teid selle ravimi kasutamise ajal täiendavalt kontrollida.

Ravimis sisalduva propüleenglükooli toime võib olla sarnane alkoholi tarbimisega ja suurendada kõrvaltoimete riski.

Kasutage seda ravimit ainult arsti soovitusel. Teie arst võib teid selle ravimi kasutamise ajal täiendavalt kontrollida.

PHELINUN sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab 62,52 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 3%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas PHELINUNi manustatakse

PHELINUNi annab teile alati tervishoiutöötaja, kellel on kogemused vähiravimite kasutamise või tüvirakkude siirdamise alal.

Arst arvutab PHELINUNi annuse teie kehapindala või kehamassi ning haiguse ja neerude talitlusvõime järgi.

PHELINUNi kasutamisel vereloome tüvirakkude siirdamise eelse ravimina antakse seda alati koos teiste ravimitega.

Kasutamine täiskasvanutel
Soovitatav annus on 100…200 mg kehapindala m^2 kohta. Annuse võib jagada 2…3 järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks.

Kasutamine lastel
Annustamisskeem on järgmine: üks 100…240 mg annus kehapindala m^2 kohta. Annuse võib jagada 2…3 järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks.

Kasutamine vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel
Annus on tavaliselt väiksem, sõltuvalt neeruhaiguse raskusastmest.

Manustamine
PHELINUNi manustatakse infusioonina (tilgutiga) veeni.

Kui PHELINUNi infundeeritakse kogemata veeniväliselt ümbritsevatesse kudedesse või kui seda lekib veenist ümbritsevatesse kudedesse, tuleb PHELINUNi manustamine viivitamatult katkestada, sest see võib põhjustada raskeid koekahjustusi. Selle tagajärg on tavaliselt torkav ja põletav valu. Kui patsiendid pole võimelised valu tekkest märku andma, tuleb koekahjustusi kahtlustada muude tunnuste, näiteks süstekohal tekkiva punetuse ja turse põhjal.

Kui teile manustatakse PHELINUNi rohkem kui ette nähtud
Kui arvate, et teile on ravimit manustatud liiga palju, või kui annus on vahele jäänud, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime järgmistest, pidage viivitamatult nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Tõsised kõrvaltoimed
Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige oma eriarstiga või pöörduge kohe haiglasse:

- Siirik peremehe vastu reaktsioon pärast vereloome tüvirakkude siirdamist (selle reaktsiooni korral ründavad siiratud rakud teie organismi, mis võib olla eluohtlik)
- Veres ringlevate rakkude ja trombotsüütide arvu vähenemine, mis võib põhjustada aneemiat (erütrotsüütide arvu vähenemist), ebanormaalset veritsust, verevalumeid
- Nakkus, mis võib olla raske või eluohtlik
- Seedetrakti verejooks
- Kahe või enama organsüsteemi talitlushäire, mis võib põhjustada ebamugavust ja olla eluohtlik
- Naistel – reproduktsioonvhäired, mis võivad põhjustada munasarjade talitlushäiret ja enneaegset menopausi
- Meestel – spermatosoidide arvu vähenemine spermas (azoospermia)
- Septiline šokk
- Vähi progressioon, relaps või retsidiiv, uue vähi teke
- Leukeemia, müelodüsplastiline sündroom (teatud tüüpi verevähk)
- Hingamisteede häired: hingamispuudulikkus, hingeldus (äge respiratoorse distressi sündroom), kopsupõletik (pneumoniit, idiopaatilise pneumoonia sündroom), kopsukudede paksenemine (interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsufibroos), kopsuverejooks
- Verehüüvete teke väikestes veresoontes kogu kehas, mis kahjustab aju, neerusid ja südant
- Peaaju verejooks
- Maksahäired: maksa toksiline kahjustus, maksaveeni sulgus
- Neerukahjustus (äge neerukahjustus, nefrootiline sündroom), neerude talitlusvõime vähenemine
- Allergiline reaktsioon; tunnusteks võivad olla urtikaaria, turse, nahalööve, teadvuse kadu, hingamisraskused, madal vererõhk, südamepuudulikkus ja surm
- Kollaps (südameseiskuse tõttu)
- Haigus, mille korral erütrotsüüdid enneaegselt lagunevad – võib tekitada tugevat väsimust, hingeldust ja peapööritust, peavalu ja naha või silmade kollasust
- Kardiovaskulaarsed häired: südame pumbafunktsiooni muutused ja kõrvalekalded, mis põhjustavad vedeliku peetust, hingeldust, väsimust (südamepuudulikkus, kardiomüopaatia) ja südant ümbritsevate kudede põletikku (perikardi efusioon)
- Vererõhu tõus kopsuarterites
- Rasked põletikulised ja immunoloogilised tüsistused (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos)
- Raske nahakahjustus (nt nahamuutused, vesivillid, ketendus, raskematel juhtudel irdumine), mis võib hõlmata kogu kehapinda ja olla eluohtlik (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs)
- Veritsus
- Verehüüvete teke süvaveenides, eriti jalgades (süvaveenitromboos) ja kopsuarteri sulgus (kopsuemboolia)

Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Alopeetsia (juuste väljalangemine) – suurte annuste korral

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Iiveldus
- Oksendamine
- Kõhulahtisus

- Suu ja suuümbruse põletik (stomatiit)
- Palavik, külmavärinad
- Menstruatsioonitsüklite puudumine (amenorröa)
- Alopeetsia (juuste väljalangemine) – tavapäraste annuste korral

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)
- Nahakahjustused: väikeste laatuvate sõlmedega nahapunetus (makulopapulaarne lööve)
- Raske verehaigusega patsientidel võivad tekkida kuumahood või surisemistunne

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)
- Kihelus
- Maksahäired, mis võivad avalduda vereanalüüsis või põhjustada ikterust (silmavalgete ja naha kollasus)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- Kusepõie põletik ja veri uriinis
- Vere kreatiniinitaseme tõus

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel on suurem risk tõsiste hingamisteede ja seedetraktiga seotud tüsistuste tekkimiseks.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega . Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PHELINUNi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte hoida külmkapis.
Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on ravim stabiilne 1 tund ja 30 minutit temperatuuril 25°C. Seetõttu ei tohi kogu aeg alates manustamiskõlblikuks muutmisest ja lahjendamisest kuni infusiooni lõpetamiseni ületada 1 tundi ja 30 minutit.
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PHELINUN sisaldab
- Toimeaine on melfalaan. Üks pulbriviaal sisaldab 200 mg melfalaani (melfalaanvesinikkloriidina). Pärast 40 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist on lahuse lõppkontsentratsioon 5 mg/ml melfalaani.

- Muud koostisosad:
  Pulber: vesinikkloriidhape (E507) ja povidoon (E1201)

Lahusti: süstevesi, propüleenglükool (E1520), etanool ja naatriumtsitraat (E331) (vt lõik 2).

Kuidas PHELINUN välja näeb ja pakendi sisu
PHELINUN on infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti.
Pulber on läbipaistvas klaasviaalis valge kuni kahvatukollase pulbri või paakunud pulbrina. Lahusti on värvitu läbipaistev lahus läbipaistvas klaasviaalis.

Iga PHELINUNi pakend sisaldab: üks viaal 200 mg pulbriga (melfalaan) ja üks viaal 40 ml lahustiga.

Müügiloa hoidja
ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Itaalia
Telefon: +39 0240700445
e-post: adienne@adienne.com

Tootja
NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Itaalia
Telefon: +39 0331 581111

Müügiloa hoidja ja tootja
ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Itaalia
Tel: +39 02 40700445
adienne@adienne.com

Infoleht on viimati uuendatud kuu YYYY.

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu

---

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

PHELINUN 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti

Sarnaselt muude suures annuses kasutatavate keemiaravimitega tuleb selle ravimi ettevalmistamisel ja käsitsemisel rakendada mitmeid ettevaatusabinõusid, et tagada nii tervishoiutöötajate kui ka keskkonna kaitse, arvestades patsiendi ohutuse tagamiseks vajalikke tingimusi.

Lisaks tavapärastele ettevaatusabinõudele süstitavate ravimite steriilsuse säilitamiseks tuleb teha järgmist:

- kanda pikkade varrukatega riideid ja tihedalt suletavaid mansette, et vältida lahuse sattumist nahale;
- kanda ühekordset kirurgilist maski ja kaitseprille;
- pärast aseptilist kätepesu tõmmata kätte ühekorrakindad;
- lahus ette valmistada selleks ettenähtud alal;
- katkestada infusioon ekstravasatsiooni korral;

- visata lahuse valmistamisel kasutatud materjalid (süstlad, mähised, ühekordsed pinnad, viaal) vastavaks otstarbeks märgistatud mahutisse;
- hävitada saastunud jäätmed;
- olla väljaheidete ja okse käsitsemisel ettevaatlik.

Kui PHELINUN puutub kogemata kokku nahaga, tuleb nahka kohe põhjalikult seebi ja veega pesta. Kui ravim puutub kogemata kokku silmade või limaskestadega, loputage neid rohke veega. Ravimi sissehingamist tuleb vältida.

Rasedad peavad tsütotoksiliste ravimite käsitsemist vältima.

Annustamine

Täiskasvanud

Hulgimüeloom, maliigne lümfoom (Hodgkini või mitte-Hodgkini lümfoom), äge lümfoblast- ja müeloblastleukeemia (ÄLL ja ÄML), munasarjavähk ja rinnanäärme adenokartsinoom, suures annuses
Annustamisskeem on järgmine: üks 100…200 mg annus kehapindala m^2 kohta (ligikaudu 2,5…5,0 mg kehamassi kg kohta). Annuse võib jagada 2…3 järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks. Kui annus ületab 140 mg kehapindala m^2 kohta, tuleb pärast annustamist siirata autoloogseid vereloome tüvirakke.

Maliigsed hematoloogilised haigused, enne allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist
Soovitatav annus on 140 mg/m^2 ühe infusioonina üks kord ööpäevas või 70 mg/m^2 üks kord ööpäevas kahel järjestikusel päeval.

Lapsed

Äge lümfoblast- ja müeloblastleukeemia, suures annuses
Annustamisskeem on järgmine: üks 100…200 mg annus kehapindala m^2 kohta (ligikaudu 2,5…5,0 mg kehamassi kg kohta). Annuse võib jagada 2…3 järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks. Kui annus ületab 140 mg kehapindala m^2 kohta, tuleb pärast annustamist siirata autoloogseid vereloome tüvirakke.

Lapseea neuroblastoom
Soovitatav annus püsiva ravivastuse saamiseks tavaravis on üks 100…240 mg annus kehapindala m^2 kohta (mis on vahel jagatud kolmel järjestikusel päeval manustatavaks võrdseks osaks) koos autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamisega. Infusiooni kasutatakse kas eraldi või koos kiiritusravi ja/või teiste tsütotoksiliste ravimitega.

Hematoloogilised haigused, enne allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist
Soovitatav annus on järgmine:
- maliigsed hematoloogilised haigused: 140 mg/m^2 ühe infusioonina üks kord ööpäevas;
- mittemaliigsed hematoloogilised haigused: 140 mg/m^2 ühe infusioonina üks kord ööpäevas või 70 mg/m^2 üks kord ööpäevas kahel järjestikusel päeval.

Trombemboolilised tüsistused

Tromboosi profülaktilist ravi tuleb teha vähemalt esimesel 5 ravikuul, eriti suurenenud tromboosiriskiga patsientidele. Enne profülaktiliste antitrombootiliste ravimeetmete kasutamise otsust tuleb põhjalikult hinnata tromboosi tekkeriski individuaalsel patsiendil (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Soovitatakse tagada patsientide piisav vedeliku tarbimine ja sunddiurees ning profülaktiline antimikroobsete (bakteriaalsete, seen- ja viirusinfektsioonide vastaste) ainete manustamine (vt lõigud 4.4).

On täheldatud, et tsüklofosfamiid vähendab ravieelselt kõrge annusega PHELINUNi poolt põhjustatud seedetrakti kahjustuste tõsidust, ning täiendavate detailide jaoks tuleb tutvuda kirjandusega (vt lõigud 4.8).

Profülaktiliste meetmete, nagu antimikroobsete ainete manustamine, rakendamine võib olla kasulik (vt lõigud 4.8).

GvHD esinemist saab ennetada immuunsüsteemi pärssiva ravi kasutamisega hematopoeetilise tüviraku siirdamise järel profülaktikaks (vt lõigud 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad
Annustamissoovitused PHELINUNi eakatele manustamise kohta puuduvad.
Eakatele manustatakse aga sageli melfalaani tavaannuseid.
Kogemused melfalaani suurte annuste kasutamise kohta eakatel patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb enne melfalaani suurte annuste kasutamist eakatel kaaluda nende seisundit, et säiliks adekvaatne üldseisund ja elundite talitlusvõime.

Neerupuudulikkus
Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb annustamisskeemi kohandada (vt lõik 4.4).
Neerupuudulikkus võib vähendada melfalaani kliirensit (kuigi see on varieeruv).
Melfalaani suuri annuseid koos vereloome tüvirakkude kogumise ja tagasisiirdamisega on kasutatud edukalt isegi lõppstaadiumis neerupuudulikkusega dialüüsravil patsientidel.
Mõõduka neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientidel, kes saavad kõrge annusega Melphalaniga ravi ilma hematopoeetilise tüviraku taastamiseta, on tavaline annuse vähendamine 50%. Kõrge annusega Melphalani (üle 140 mg/m^2) kasutamine ilma hematopoeetilise tüviraku taastamiseta ei ole soovitatav patsientidel, kellel on raske neerufunktsiooni häire.
Melfalaani suurte intravenoossete annuste (100…240 mg kehapindala m^2 kohta) kasutamisel sõltub annuse vähendamise vajadus neerupuudulikkuse astmest, kas toimub vereloome tüvirakkude tagasisiirdamine ja ravivajadusest. Melfalaani annuseid üle 140 mg/m^2 tuleb manustada vereloome tüvirakkude kogumise ja tagasisiirdamisega.

Maksafunktsiooni häire
Kerge maksapuudulikkusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmed mõõduka või raske maksapuudulikkusega patsientide kohta on ebapiisavad.

PHELINUNi lahuse valmistamine

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid riknemise märke.
PHELINUNi tuleb valmistada temperatuuril alla 25 °C, muutes külmkuivatatud pulbri 40 ml lahusti abil manustamiskõlblikuks ning raputades seda kohe ja tugevalt, kuni tekib läbipaistev lahus, kus ei ole nähtavaid osakesi. Kasutada tohib ainult läbipaistvat lahust, kus ei ole nähtavaid osakesi.

Kui kontsentraati ei manustata kiireks manustamiseks ettenähtud infusioonipordi kaudu, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust enne manustamist veelgi lahjendada, kasutades naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse sobivat kogust, et saada lõppkontsentratsioon 0,45–4,0 mg/ml.
PHELINUNi kontsentraadi ja lahuse stabiilsus on ajaliselt piiratud ning need tuleb valmistada vahetult enne kasutamist. Maksimaalne aeg manustamiskõlblikuks muutmise ja naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses lahjendamise ning infusiooni lõpu vahel on 1 tund ja 30 minutit.

PHELINUN ei sobi kasutamiseks koos glükoosi sisaldavate infusioonilahustega.

Kasutada soovitatakse vaid naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Kui manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahuses on näha hägusust või kristalle, tuleb valmistatud lahus hävitada.

Manustamisviis

PHELINUN on ette nähtud vaid intravenoosseks kasutamiseks.
PHELINUNi manustamisel perifeersetesse veenidesse on täheldatud ekstravasatsiooni riski. Ekstravasatsiooni korral tuleb manustamine viivitamatult katkestada ja kasutada tsentraalveenikateetrit.

PHELINUNi kontsentraati (5 mg/ml) on soovitatav aeglaselt süstida kiireks manustamiseks ettenähtud infusiooniporti.

PHELINUNi suuri annuseid, tüvirakkude siirdamisega või ilma, soovitatakse ekstravasatsiooni vältimiseks manustada lahjendatud kujul läbi tsentraalveenikateetri. Kui kontsentraadi (5 mg/ml) aeglane süstimine kiireks manustamiseks ettenähtud infusiooniporti ei ole võimalik, võib PHELINUNi, mida on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega veelgi lahjendatud, manustada infusioonikotis aeglase infusioonina.
Kui PHELINUNi lahjendatakse infusioonilahuses veelgi, väheneb temperatuuri tõustes selle stabiilsus ja suureneb kiiresti lagunemiskiirus.
Infusioonilahust soovitatakse hoida temperatuuril alla 25 °C.

Hävitamine

1,5 tunni jooksul kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada tsütotoksiliste ravimite käsitsemise ja hävitamise standardjuhiste järgi.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt tsütotoksilistele ravimitele kehtivatele kohalikele nõuetele.