

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

PHELINUN 50 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn
PHELINUN 200 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

PHELINUN 50 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur 50 mg af melfalani (sem melfalanhydrolóríð).

Eftir blöndun með 10 ml af leysi er lokastyrkur lausnarinnar 5 mg/ml.

Hjálparefni með þekkta verkun

Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas 0,68 mmól (15,63 mg) af natríum, 400 mg af etanóli og 6,2 g af própýlenglýkóli.

PHELINUN 200 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur 200 mg af melfalani (sem melfalanhydrolóríð).

Eftir blöndun með 40 ml af leysi er lokastyrkur lausnarinnar 5 mg/ml.

Hjálparefni með þekkta verkun

Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas 2,72 mmól (62,52 mg) af natríum, 1,6 g af etanóli og 24,9 g af própýlenglýkóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Stofn: hvítur eða ljósgulur frostþurrkaður stofn eða kaka.

Leysir: tær litlaus lausn.

Sýrustig blönduðu lausnarinnar er á milli 6,0 og 7,0 og osmólstyrkurinn er 75 mOsmol/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Stór skammtur af PHELINUN, gefinn einn sér eða með öðrum frumudrepandi lyfjum og/eða heilgeislun, er ætlaður til meðferðar á:

- mergæxli,
- illkynja eítílæxli (Hodgkins eítílæxli, eítílæxli sem ekki er af Hodgkins gerð),
- bráðu eítílfrumu- og mergfrumuhvítblæði,
- taugakímsæxli hjá börnum

- krabbameini í eggjastokkum,
- kirtilkrabbameini í brjóstum.

PHELINUN í samsettri meðferð með öðrum frumudrepandi lyfjum er ætlað sem undirbúningsmeðferð með minnkuðum styrkleika (reduced intensity conditioning) fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna hjá fullorðnum með illkynja blóðsjúkdóma.

PHELINUN í samsettri meðferð með öðrum frumudrepandi lyfjum er ætlað sem undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna hjá börnum með blóðsjúkdóma sem:

- beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð (myeloablative conditioning) í tilviki illkynja blóðsjúkdóma
- undirbúningsmeðferð með minnkuðum styrkleika í tilviki blóðsjúkdóma sem eru ekki illkynja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gjöf PHELINUN skal vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja og undirbúningsmeðferðar fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Skammtar

Fullorðnir

Mergæxli, illkynja eitilæxli (Hodgkins eitilæxli, eitilæxli sem ekki er af Hodgkins gerð), brátt eitilfrumu- og mergfrumuhvítblæði (ALL og AML), krabbamein í eggjastokkum og kirtilkrabbamein í brjóstum með stórum skammti

Skammtaáætlunin er eftirfarandi: einn skammtur á milli 100 og 200 mg/m² líkamsyfirborðs (u.þ.b. 2,5 til 5,0 mg/kg líkamsþyngdar). Skammtinum má skipta jafnt yfir 2 eða 3 daga í röð. Þörf er á ígræðslu sjálfgena (autologous) blóðmyndandi stofnfrumna eftir skammta sem eru stærri en 140 mg/m² líkamsyfirborðs.

Illkynja blóðsjúkdómar fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna

Ráðlagður skammtur er 140 mg/m² sem eitt innrennsli á dag eða 70 mg/m² einu sinni á dag í tvo daga í röð.

Börn

Brátt eitilfrumu- og mergfrumuhvítblæði með stórum skammti

Skammtaáætlunin er eftirfarandi: einn skammtur á milli 100 og 200 mg/m² líkamsyfirborðs (u.þ.b. 2,5 til 5,0 mg/kg líkamsþyngdar). Skammtinum má skipta jafnt yfir 2 eða 3 daga í röð. Þörf er á ígræðslu sjálfgena blóðmyndandi stofnfrumna eftir skammta sem eru stærri en 140 mg/m² líkamsyfirborðs.

Taugakímsæxli hjá börnum

Ráðlagður skammtur til þess að tryggja svörun með hefðbundinni meðferð er einn stakur skammtur á milli 100 mg/m² og 240 mg/m² líkamsyfirborðs (stundum skipt jafnt yfir 3 daga í röð) ásamt ígræðslu sjálfgena blóðmyndandi stofnfrumna. Innrennslið er notað annaðhvort eitt sér eða samhliða geislameðferð og/eða öðrum frumudrepandi lyfjum.

Blóðsjúkdómar fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna

Ráðlagður skammtur er eftirfarandi:

- illkynja blóðsjúkdómar: 140 mg/m² sem eitt innrennsli á dag;
- blóðsjúkdómar sem ekki eru illkynja: 140 mg/m² sem eitt innrennsli á dag eða 70 mg/m² einu sinni á dag, tvo daga í röð.

Fylgikvillar blóðsegareks

Veita skal fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun a.m.k. fyrstu 5 mánuði meðferðarinnar, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á segamyndun. Taka þarf ákvörðun um gjöf á

fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun eftir ítarlegt mat á undirliggjandi áhættu hjá hverjum sjúklingi fyrir sig (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ráðlagður skammtur fyrir gjöf PHELINUN handa öldruðum liggur ekki fyrir. Hinsvegar eru hefðbundnir skammtar af melfalani oft notaðir handa öldruðum. Reynsla af notkun stórra skammta af melfalani hjá öldruðum er takmörkuð. Því skal tryggja að færni og líffærastarfsemi sé fullnægjandi áður en öldruðum eru gefnir stórir skammtar af melfalani.

Skert nýrnastarfsemi

Aðlaga skal skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Úthreinsun melfalans getur verið minnkuð við skerta nýrnastarfsemi, hún getur þó verið misjöfn. Meðferð með stórum skömmtum af melfalani með söfnun blóðmyndandi stofnfrumna (haematopoietic stem cell rescue) hefur verið notuð með góðum árangri, jafnvel hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem háðir eru skiljun. Til leiðbeiningar eru skammtar venjulega lækkaðir um 50% hjá sjúklingum á háskammta melfalan meðferð án söfnunar blóðmyndandi stofnfrumna hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatín úthreinsun 30 til 50 ml/mín). Ekki skal gefa sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi háskammta melfalan meðferð (fyrir ofan 140 mg/m²) án söfnunar blóðmyndandi stofnfrumna. Ef um er að ræða stóra skammta af melfalani í bláæð (100 til 240 mg/m² líkamsyfirborðs) veltur þörfin á skammtaminnkun á alvarleika skertu nýrnastarfseminnar, hvort blóðmyndandi stofnfrumur eru gefnar með innrennsli á ný og þörfinni fyrir meðferð. Gefa skal innrennsli með melfalani með söfnunar blóðmyndandi stofnfrumna ef um er að ræða skammta sem eru hærri en 140 mg/m².

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi, en ekki liggja nægileg gögn fyrir hjá sjúklingum með vægt til mikið skerta lifrastarfsemi.

Lyfjagjöf

Mælt er með því að tryggja að sjúklingar fái nægan vökva og þvingaða þvagræsingu sem og fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum (bakteríu, sveppa og veiru) (sjá kafla 4.4).

Formeðferð með cýklófosfamíði virðist draga úr alvarleika skemmda í meltingarvegi af völdum meðferðar með stórum skömmtum af PHELINUN og frekari upplýsingar má finna í heimildum (sjá kafla 4.8).

Fyrirbyggjandi aðgerðir eins og gjöf sýklalyfja geta verið gagnlegar (sjá kafla 4.8).

Það er hægt að koma í veg fyrir hýsilsótt með fyrirbyggjandi ónæmisbælandi meðferð eftir ígræðslu á blóðmyndandi stofnfrumum (sjá kafla 4.8).

PHELINUN er einungis til notkunar í bláæð.

Hætta á að lyfið berist út fyrir æðina (extravasation) getur verið fyrir hendi þegar PHELINUN er gefið í útlæga bláæð. Ef lyfið berist út fyrir æðina skal stöðva gjöfina tafarlaust og gefa lyfið þess í stað um miðlægan bláæðarlegg.

Mælt er með því að gefa lausnina þynnta í gegnum miðlægan bláæðarlegg til þess að koma í veg fyrir að lyfið berist út fyrir æðina ef meðferð með stórum skammti er gefin með eða án ígræðslu. Mælt er með því að PHELINUN þykkni (5 mg/ml) sé sprautað hægt inn í tengi á innrennslislausn sem rennur hratt inn. Ef hæg inndæling á þykkninu (5 mg/ml) inn í innrennslislausn sem rennur hratt inn á ekki við, má gefa PHELINUN með því að þynna það enn frekar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og gefa það sem „hæg-rennandi“ lausn í innrennslispoka. Heildartíminn frá blöndun lausnarinnar og þar til innrennslinu er lokið skal ekki taka meira en 1 klukkustund og 30 mínútur.

Stöðugleiki og niðurbrotshraði PHELINUN eykst hratt með auknu hitastigi þegar það er þynnt enn frekar í innrennslislausn.

Mælt er með því að gefa innrennslid við hitastig sem er lægra en 25°C.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Heilbrigðisstarfsmaður með viðeigandi réttindi og þekkingu á meðhöndlun alkýlerandi efna skal annast blöndun á inndælanlegum frumudrepandi lausnum við aðstæður sem tryggja vernd umhverfisins og öryggi heilbrigðisstarfsmannsins.

Meðhöndla skal úrgangsefni og uppköst með varúð. Vara skal þungaða starfsmenn við og þeir skulu forðast að meðhöndla PHELINUN.

Ef PHELINUN kemst fyrir slysi í snertingu við húð skal tafarlaust þvo hana vandlega með sápu og vatni.

Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu eða slímhúðir skal skola með miklu magni af vatni.

Forðast skal innöndun lyfsins.

Farga skal öllum lyfjaleifum sem og öllum búnaði sem notaður var við blöndun og gjöf lyfsins í samræmi við staðlaðar verklagsreglur sem eiga við um frumudrepandi lyf, með hliðsjón af staðbundnum kröfum varðandi förgun á hættulegum úrgangi.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (einungis með tilliti til meðferðar fyrir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu) og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Melfalan getur valdið staðbundnum vefjaskemmdum. Ef lyfið berst út fyrir æðina má ekki gefa það með beinni inndælingu í útbláæð (sjá kafla 4.2).

Bláæðateppusjúkdómur í lifur (hepatic veno-occlusive disease) er meiriháttar fylgikvilli sem getur komið fyrir meðan á meðferð með melfalani stendur.

Eftirlit

Þar sem melfalan er öflugt mergbælandi lyf er nauðsynlegt að hafa náðið eftirlit með blóðkornatalningu til þess að komast hjá hugsanlega of mikilli mergbælingu og hættunni á óafturkræfri vanþroskun (aplasia) í beinmerg eða óafturkræfri beinmergsbilun.

Frumufækkun getur haldið áfram eftir að meðferð hefur verið stöðvuð. Því skal stöðva meðferðina tímabundið við fyrstu teikn um óeðlilega mikla fækkun hvítra blóðkorna eða verulega blóðflagnafæð. Nota skal PHELINUN með varúð hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir geislameðferð eða krabbameinslyfjameðferð vegna aukinna eiturvekana á beinmerg.

Mælt er með því að tryggja að sjúklingar fái nægan vökva og þvingaða þvagræsingu sem og fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum (bakteríu, sveppa og veiru). Íhuga skal gjöf á blóðafurðum ef þörf er á.

Mælt er með því að hafa eftirlit með almennu ástandi og nýrnastarfsemi sjúklinga sem fá stóra skammta af PHELINUN.

Tilvik niðurgangs, uppkasta og munnbólgu er skammtatakmarkandi eiturvekun hjá sjúklingum sem fá stóra skammta af PHELINUN í bláæð í tengslum við sjálfgena beinmergsígræðslu. Formeðferð með cýklófosfamíði virðist draga úr alvarleika skemmda í meltingarvegi af völdum meðferðar með stórum skömmtum af PHELINUN og frekari upplýsingar má finna í heimildum.

Stökkbreytingar

Melfalan hefur stökkbreytandi verkun hjá dýrum og litningafrávik hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfinu.

Krabbameinsvaldandi verkun

Brátt mergfrumuhvítblæði (AML) og mergrangvaxtarheilkenni.

Tilkynnt hefur verið um hvítblæðisvaldandi áhrif melfalans (bráðahvítblæði og mergrangvaxtarheilkenni). Tilkynnt hefur verið um bráðahvítblæði eftir meðferð með melfalani við sjúkdómum eins og mýlildi, illkynja sortuæxli, mergæxli, risaglóbúlíndreyra, heilkenni kuldaekkjúnarmótefnis og krabbameini í eggjastokkum.

Hættuna á hvítblæðivaldandi áhrifum verður að vega á móti mögulegum ávinningi meðferðarinnar þegar notkun á melfalani er íhuguð, sérstaklega þegar það er notað í samsettri meðferð með talídómíði eða lenalídómíði og prednisóni, vegna þess að staðfest hefur verið að þessar samsetningar auka hættuna á hvítblæðivaldandi áhrifum. Læknirinn þarf að framkvæma hefðbundna skoðun á sjúklingunum fyrir meðferð, meðan á henni stendur og að henni lokinni, til þess að greina krabbamein snemma og hefja meðferð ef þörf er á.

Æxli

Notkun á alkýlerandi lyfjum hefur verið tengd þróun á öðrum frumkomnum krabbameinum (second primary malignancies). Einkum hefur hún verið tengd auknum líkum á öðrum föstum frumkomnum krabbameinum hjá öldruðum sjúklingum með nýlega greint mergæxli þegar melfalan er notað í samsettri meðferð með lenalídómíði og prednisóni og í minna mæli í samsettri meðferð með talídómíði og prednisóni.

Fylgikvillar blóðsegareks

Notkun á melfalani í samsettri meðferð með lenalídómíði og prednisóni eða talídómíði eða dexametasóni hefur verið tengd aukinni hættu á blóðsegareki.

Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun, sérstaklega hjá sjúklingum með aukna áhættuþætti fyrir segamyndun (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ef sjúklingurinn fær fylgikvilla blóðsegareks á að stöðva meðferðina og hefja hefðbundna meðferð með segavarnarlyfjum. Um leið og sjúklingurinn er orðinn stöðugur á segavarnarmeðferðinni og fylgikvillum blóðsegareksins er haldið í skefjum má nota melfalan ásamt lenalídómíði og prednisóni, eða hefja á ný meðferð með talídómíði og prednisóni eða dexametasóni með upprunalegum skammti eftir mat á áhættu og ávinningi. Sjúklingurinn þarf halda meðferðinni með segavarnarlyfjunum áfram meðan á meðferð með melfalani stendur.

Skert nýrnastarfsemi

Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna þess að þeir geta verið með greinilega beinmergsbælingu.

Úthreinsun melfalans getur minnkað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem geta einnig verið með mergbælingu vegna þvageitrunar. Því getur verið nauðsynlegt að minnka skammta og hafa skal náið eftirlit með þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun melfalans sem fylgt er eftir með ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna hjá börnum yngri en 2 ára með brátt mergfrumuhvítblæði vegna þess að ekki er tilkynnt sérstaklega um öryggi og heildarlífun hjá þessum aldursflokki (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun melfalans sem hluta af undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna hjá börnum yngri en 2 ára aldri með brátt eitilfrumuhvítblæði.

Ekki skal nota melfalan hjá unglingum eldri en 12 ára með brátt mergfrumuhvítblæði sem undirbúningsmeðferð fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna vegna aukinnar dánartíðni sem tengist ígræðslu (sjá kafla 5.1).

Hjálparefni með þekkta verkun

Etanól

PHELINUN 50 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

Lyfið inniheldur 0,4 g af alkóhóli (etanóli) í hverju hettuglasi með leysi, sem samsvarar 42 mg/ml (0,42% w/v). Magnið samsvarar allt að 10 ml bjórs eða 4 ml léttvíns í 10 ml.

PHELINUN 200 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

Lyfið inniheldur 1,6 g af alkóhóli (etanóli) í hverju hettuglasi með leysi, sem samsvarar 42 mg/ml (0,42% w/v). Magnið samsvarar allt að 40 ml bjórs eða 17 ml léttvíns í 40 ml.

Til samanburðar, ef fullorðinn einstaklingur drekkur eitt glas af léttvíni eða 500 ml af bjór, er líklegt að blóðþéttni alkóhóls verði u.þ.b. 50 mg/100 ml.

Samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda própýlenglýkól eða etanól getur leitt til uppsöfnunar etanóls og valdið aukaverkunum, einkum hjá ungum börnum sem eru með hæg eða óþroskuð efnaskipti.

Fullorðnir

Fullorðinn einstaklingur sem vegur 70 kg og fær 200 mg/m² skammt lyfinu er útsettur fyrir 40 mg/kg af etanóli sem getur aukið blóðþéttni alkóhóls um u.þ.b. 6,67 mg/100 ml.

Magn alkóhóls í lyfinu er ekki líklegt til að hafa áhrif hjá fullorðnum.

Börn og unglingar

Átta ára barn sem vegur 30 kg og fær 240 mg/m² skammt af lyfinu er útsett fyrir 76,8 mg/kg af etanóli sem getur aukið styrk alkóhóls í blóði um u.þ.b. 12,8 mg/100 ml.

Tólf ára unglingur sem vegur 40 kg og fær 240 mg/m² skammt af lyfinu er útsettur fyrir 110 mg/kg af etanóli sem getur aukið styrk alkóhóls í blóði um u.þ.b. 18,3 mg/100 ml.

Magn alkóhóls í lyfinu er líklegt til að hafa áhrif hjá börnum og unglingum, þar á meðal eru syfja og breytingar í hegðun. Einnig geta áhrifin komið niður á hæfni þeirra til einbeitingar og líkamlegra hreyfinga.

Þetta skal hafa í huga hjá börnum og unglingum og hjá áhættuhópum eins og t.d. sjúklingum með lifrasjúkdóm eða flogaveiki.

Própýlenglýkól

PHELINUN 50 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

Lyfið inniheldur 6,2 g af própýlenglýkóli í hverjum 10 ml af leysi sem jafngildir 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

Lyfið inniheldur 24,9 g af própýlenglýkóli í hverjum 40 ml af leysi sem jafngildir 0,62 g/ml.

Notkun samhliða einhverjum hvarfefnum alkóhóldehýdrógenasa eins og etanóls getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá börnum yngri en 5 ára.

Þó ekki hafi verið sýnt fram á að própýlenglýkól valdi eiturveikunum á æxlun eða þroska dýra eða manna gæti það borist í fóstur og hefur fundist í mjólk. Vegna þessa skal meta gjöf própýlenglýkóls handa þunguðum konum eða konum með barn á brjósti í hverju tilviki fyrir sig.

Þörf er á eftirliti læknis hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrastarfsemi því greint hefur verið frá ýmsum aukaveikunum sem tengdar hafa verið própýlenglýkóli eins og skertri nýrnastarfsemi (bráðu nýrnápípludrepí), bráðri nýrnabilun og truflun á lifrastarfsemi.

Greint hefur verið frá ýmsum aukaveikunum, eins og aukinni flæðispennu, mjólkursýrublóðsýringu; truflun á nýrnastarfsemi (bráðu nýrnápípludrepí), bráðri nýrnabilun; eiturveikunum á hjarta (hjartsláttartruflunum, lágþrýstingi); miðtaugakerfistruflunum (þunglyndi, dái, flogum); öndunarbælingu, mæði; truflunum á lifrastarfsemi; blóðrauðaleysandi kvillum (blóðrauðalosi innan æða) og blóðrauðamigu; eða fjölkerfatruflun líffæra vegna stórra skammta própýlenglýkóls eða langvarandi notkunar.

Aukaveikanir ganga oftast til baka eftir að notkun própýlenglýkóls er hætt smám saman og í alvarlegri tilvikum í kjölfar blóðskilunar.

Þörf er á læknisfræðilegu eftirliti.

Natríum

PHELINUN 50 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkní, lausn

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

PHELINUN 200 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkní, lausn

Lyfið inniheldur 62,52 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 3% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Nalidixínsýra

Gjöf á stórum skammti af PHELINUN í bláæð ásamt nalidixínsýru handa börnum hefur valdið banvænni blæðandi garnar- og ristilbólgu. Forðast skal samhliða meðferð melfalans og nalidixínsýru.

Búsúlfan

Við meðferðaráætlunina með búsúlfani og melfalani hefur verið tilkynnt um að gjöf melfalans innan við 24 klst. eftir síðustu gjöf búsúlfans til inntöku geti haft áhrif á þróun eiturveikana hjá börnum.

Cýklósporín

Skertri nýrnastarfsemi hefur verið lýst hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergsígræðslu sem fengu undirbúningsmeðferð með stórum skammti af melfalani í bláæð og cýklósporíni í kjölfarið til þess að koma í veg fyrir hýsilsótt.

Veikluð lifandi bóluefni

Hættu á almennum veikindum sem geta orðið banvæn hefur verið lýst. Hættan er aukin hjá sjúklingum sem eru fyrir með ónæmisbælingu af völdum undirliggjandi sjúkdóma. Nota skal óvirk bóluefni þegar slík bóluefni eru fánleg (mænusótt).

4.6 Frjósemi, meðgang og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Eins og á við allar meðferðir með frumudrepandi lyfjum skulu kvenkyns og karlkyns sjúklingar sem fá melfalan nota örugga getnaðarvörn í allt að sex mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun melfalans á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Áhætta fyrir menn er ekki þekkt, en vegna stökkbreytandi eiginleika og byggingar melfalans sem er sambærileg við þekkt vansköpunarvaldandi efni, er hugsanlegt að melfalan geti valdið meðfæddri vansköpun hjá afkomendum meðhöndlaðra sjúklinga.

Ef mögulegt er skal forðast notkun melfalans til meðferðar gegn krabbameini á meðgöngu, sérstaklega á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Í hverju tilviki þarf að meta hvort að kostir meðferðarinnar vega þyngra en möguleg hættu fyrir fóstrið.

Blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla er frábending á meðgöngu. Því má ekki nota melfalan á meðgöngu fyrir þessa ábendingu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort melfalan eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota melfalan vegna stökkbreytandi eiginleika þess (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Melfalan veldur bælingu á starfsemi eggjastokka hjá konum fyrir tíðahvörf sem veldur tíðaleyzi hjá marktækum fjölda sjúklinga.

Vísbendingar hafi komið fram í dýrarannsóknnum um að melfalan geti haft skaðleg áhrif á sæðismyndun (sjá hluta 5.3). Þess vegna er mögulegt að melfalan geti valdið tímabundinni eða varanlegri ófrjósemi hjá karlkyns sjúklingum. Mælt er með frystingu á sæði áður en meðferð er hafin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Melfalan hefur miðlungsmikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Líklegt er að ákveðnar aukaverkanir melfalans, eins og ógleði og uppköst, geti haft áhrif á þessa hæfni. Lyfið inniheldur einnig alkóhól sem er líklegt til að hafa áhrif á börn og unglinga (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um eru eiturvekanir á blóð og meltingarveg og truflanir á ónæmiskerfinu, sem eru afleiðingar mergbælingar sem búist var við. Tilkynnt var um sýkingar og bráða og langvinna hýsilsótt sem helstu orsakir sjúkdómsástands og dauðsfalla við ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna. Einnig var algengt að tilkynnt væri um beinmergsbilun, munnbólgu, slímhúðarbólgu, blæðingar í meltingarvegi, niðurgang, ógleði, uppköst, tíðaleyzi, truflanir í eggjastokkum og ótímabær tíðahvörf.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem er lýst í þessum hluta voru greindar með upplýsingum um önnur lyf sem innihalda melfalan, skimun á útgefnum heimildum og Evrópska gagnasafninu EudraVigilance vegna notkunar melfalans sem hluta af samsettri meðferðaráætlun fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna. Að undanskildu Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslosi sem greindist aðeins hjá einum sjúklingi, hafa aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá að minnsta kosti tveimur sjúklingum verið skráðar í töfluna fyrir neðan.

Tíðnin er flokkuð sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10\,000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

MedDRA líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýking
	Sjaldgæfar	Sýklasóttarlost
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreint (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar	Önnur frumkomin krabbamein, Síðkomið brátt mergfrumuhvítblæð Mergrangvaxtarheilkenni
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Beinmergsbæling sem veldur Daufkyrningafæð, Blóðflagnafæð Blóðleysi
	Sjaldgæfar	Segamyndandi smáæðakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Rauðalosblóðleysi
Ónæmiskerfi	Mjög algengar	Bráð hýsilsótt, Langvinn hýsilsótt
	Mjög sjaldgæfar	Ofnæmi (ofsakláði, bjúgur, útbrot, og ofnæmislost)
	Tíðni ekki þekkt	Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH).
Taugakerfi	Sjaldgæfar	Blæðing innan hauskúpu
Hjarta	Mjög sjaldgæfar	Hjartastopp
	Tíðni ekki þekkt	Hjartabilun, Hjartavöðvakvilli, Vökvasöfnun í gollurshúsi
Æðar	Tíðni ekki þekkt	Blæðing, Segamyndun í djúpbláæðum og Lungnasegarek
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Millivefslungnasjúkdómur, Lungnatrefjun, Sjálfvakið lungnabólguheilkenni, Lungnablæðing, Öndunarbílun, Bráð andnauð, Lungnabólga
	Tíðni ekki þekkt	Lungnaháþrýstingur
Meltingarfæri	Algengar	Niðurgangur, Ógleði, Uppköst, Munnbólga, Blæðing í meltingarvegi
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Eiturverkanir á lifur, Bláæðateppusjúkdómur í lifur
	Mjög sjaldgæfar	Óeðlileg lifrarpróf, Gula

MedDRA líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Hárlos eftir stóran skammt
	Algengar	Hárlos eftir venjulegan skammt
	Sjaldgæfar	Dröfnuörðuútbrot, Hárlos
	Mjög sjaldgæfar	Kláði
	Tíðni ekki þekkt	Stevens-Johnson heilkenni, Húðþekjudrepslos
Nýru og þvagfæri	Sjaldgæfar	Bráður nýrnaskaði, Nýrnabilun
	Tíðni ekki þekkt	Blæðandi blöðrubólga, Nýrungaheilkenni
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Tíðaleysi, Eggjastokkabilun, Eggjastokkasjúkdómur, Ótímabær tíðahvörf, Geldsæði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Slímhúðarbólga, Fjöllíffærabilun, Sótthiti
	Sjaldgæfar	Hitatilfinning, Náladofi
Rannsóknaniðurstöður	Tíðni ekki þekkt	Aukið magn kreatíníns í blóði

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar og hýsilsótt voru helstu orsakir sjúkdómsástands og dauðsfalla þrátt fyrir að tengjast melfalani ekki beint, sérstaklega við ósamgena ígræðslu.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Allir sjúklingar í markþýðinu eru í hættu á sýkingum vegna ónæmisskerðingar. Beinmergsbæling og ónæmisbælandi áhrif af völdum melfalans geta auðveldað þróun sýkinga sem geta verið banvænar í alvarlegustu tilvikunum. Fyrirbyggjandi aðgerðir eins og gjöf sýklalyfja geta verið gagnlegar.

Hýsilsótt

Hýsilsótt er mjög algengur fylgikvilli ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Allt að ~ 60% sjúklinga þróa bráða eða langvinna hýsilsótt. Alvarleiki hýsilsóttar getur verið frá vægum einkennum til að vera banvæn í alvarlegustu tilvikunum.

Það er hægt að koma í veg fyrir hýsilsótt með fyrirbyggjandi ónæmisbælandi meðferð eftir ígræðslu á blóðmyndandi stofnfrumum.

Börn

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Meiri hættu er á því að börn þrói með sér fylgikvilla frá öndunarfærum heldur en fullorðnir samkvæmt tilgreindum öryggisskýrslum í heimildunum. Einkum var tíðni banvænna fylgikvilla í öndunarfærum hærri hjá ung börnum yngri 2 ára heldur en hjá börnum og unglingum.

Meltingarfæri

Meiri hætta er á því að börn þrói með sér fylgikvilla frá meltingarfærum heldur en fullorðnir samkvæmt tilgreindum öryggisskýrslum í heimildum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni og teikn

Líklegustu einkenni bráðrar ofskömmtnunar í bláæð eru áhrif á meltingarfæri, þ.m.t. ógleði og uppköst. Skemmdir á slímhúð í maga og þörmum geta einnig komið fyrir. Tilkynnt hefur verið um niðurgang, stundum með blæðingum, eftir ofskömmtnun í bláæð. Helstu eituráhrifin eru beinmergsbæling sem leiðir til blóðleysis, dauðkyrningafæðar og blóðflagnafæðar.

Meðferð

Ekkert sérstakt mótefni er til. Fylgjast skal náið með blóðmyndinni í að minnsta kosti fjórar vikur eftir ofskömmtnun þar til vísbendingar um bata koma fram.

Beita skal einkennameðferð: blóðgjöf, sýklalyfjameðferð, gjöf á blóðmyndandi vaxtarþáttum ef þörf krefur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir lyfjaverkun: æxlishefjandi lyf, hliðstæður af köfnunarefnissinnepsgasi, ATC-flokkur: L01AA03.

Verkunarháttur

Melfalan er tvívírt alkýlerandi lyf sem kemur í veg fyrir aðskilnað og eftirmyndun DNA. Milliefni karbóníums sem myndast úr báðum bis-2-klóróetýl hópunum gera alkýleringu mögulega með samgildum tengjum við 7-nítur gúaníns á DNA og víxl tengir DNA þættina tvo og kemur þannig í veg fyrir eftirmyndun frumna.

Verkun og öryggi

Gögn um verkun og öryggi PHELINUN í samsettri meðferð með öðrum frumudrepandi lyfjum eru fengin úr endurskoðun á birtum heimildum. Alls eru birtar verkunarniðurstöður fyrir 3.096 sjúklinga í rannsóknunum, þar af voru 607 í rannsóknum þar sem eingöngu voru birtar niðurstöður fyrir börn (yngri en 18 ára). Endapunktur í þessum rannsóknum voru heildarlifun (OS), lifun án sjúkdóms (DFS), lifun án meintilvika (EFS) og dánartíðni án bakslags (NRM). Niðurstöður birtra klínískra rannsókna sem styðja við verkun melfalans eru teknar saman hér fyrir neðan, bæði fyrir fullorðna og börn.

Fullorðnir

Baron et al., 2015

Þessi afturskyggna rannsókn sem gerð var af bráðahvítblæðishóp evrópska hópsins um blóð- og mergígræðslu (Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation) bar saman niðurstöður úr þýði 394 sjúklinga með brátt mergfrumuhvítblæði (AML) sem fengu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu úr systkini eftir gjöf flúdarabíns-búsúlfans (n=218) eða flúdarabíns-melfalans (n=176). Skammtur búsúlfans var á bilinu 7,1 til 8,9 mg/kg [til inntöku] eða á

bilinu 6,0 til 6,9 mg/kg [í bláæð]; skammtur melfalans var á bilinu 130 til 150 mg/m². Hvort tveggja fellur undir undirbúningsmeðferð með minnkuðum styrkleika.

Tölfræðilega marktæk lækkun var á hættu á bakslagi eftir 2 ár fyrir flúdarabín-melfalan (FM) samanborið við flúdarabín-búsúlfan (FB) hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði (FM 20%, FB 30%; $p=0,007$) sem var staðfest með fjölbreytugreiningu (hættuhlutfall (HR) 0,5; 95% CI 0,3-0,8; $p=0,01$).

Kawamura et al., 2017

Þessi afturskyggna rannsókn sem gerð var í Japan bar saman útkomu eftir ígræðslu hjá sjúklingum 50 ára og eldri með brátt mergfrumuhvítblæði (AML), brátt eitilfrumuhvítblæði (ALL) eða mergrangvaxtarheilkenni (MDS) eftir gjöf flúdarabíns með melfalani (140 mg/m² i.v.) (FM, $n=423$), flúdarabíns með milliskömmum af búsúlfani (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, $n=463$) og flúdarabíni með stærri skammti af búsúlfani (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, $n=721$). FM og FB2 falla undir undirbúningsmeðferðir með minnkuðum styrkleika (RIC) og FB4 er beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð (MAC). Tölfræðilega marktæk lækkun var á hættu á bakslagi eftir 3 ár fyrir flúdarabín-melfalan á móti flúdarabín-búsúlfan milliskammti (FB2) hjá AML/ALL/MDS sjúklingum (FM 27,4%; FB2 37,2%; $p=0,0027$) sem var staðfest með fjölbreytugreiningu (hættuhlutfall 0,56; 95%CI 0,42-0,74; $p=0,001$).

Eom et al., 2013

Þessi tilfella-viðmiðarannsókn sem gerð var í Suður Kóreu hjá ALL sjúklingum í mikilli áhættu sem höfðu náð sínu fyrsta eða öðru algjöru sjúkdómshléi, bar saman niðurstöður eftir undirbúningsmeðferð með minnkuðum styrkleika (melfalan 140 mg/m² og flúdarabín 150 mg/m²; $n=60$) og beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð (heilgeislun 13,2 Gy + cýklófosfamíð 120 mg/kg; $n=120$) fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna. Heildarlífur eftir 5 ár með flúdarabíni-melfalani var 54,5%. Enginn tölfræðilega marktækur munur kom fram á heildarlífur eftir 5 ár fyrir flúdarabín-melfalan samanborið við heilgeislun-cýklófosfamíð hjá ALL sjúklingum í mikilli áhættu, þrátt fyrir að sjúklingarnir sem fengu undirbúningsmeðferð með minnkuðum styrkleika væru eldri eða með fleiri kvilla og því ekki hæfir fyrir beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð.

Börn

Illkynja blóðsjúkdómar

Þrjár afturskyggna rannsóknir sýndu fram á verkun og öryggi PHELINUN í samsettri meðferð með öðrum frumudrepandi lyfjum fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfruma (HPCT) hjá börnum með illkynja blóðsjúkdóma, þar með talið AML og MDS.

Lucchini et al. 2017

Þessi afturskyggna rannsókn sem gerð var af bráðahvítblæðishóp evrópska vinnuhópsins um blóð- og mergígræðslu bar saman útkomu fyrir börn > 2 til < 18 ára sem fengu fyrstu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsluna úr þörfu systkini eða óskyldum gjafa við AML í fyrsta algjöra sjúkdómshléi (CR1) eftir meðferð með búsúlfan-cýklófosfamíð-melfalan (140 mg/m²) ($n=133$), búsúlfan-cýklófosfamíð ($n=389$) eða heilgeislun-cýklófosfamíð ($n=109$). Allar þessar meðferðir teljast beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðir.

Fram kom tölfræðilega marktæk lækkun á bakslagi eftir 5 ár fyrir búsúlfan-cýklófosfamíð-melfalan (BuCyMel) samanborið við heilgeislun-cýklófosfamíð (TBICy) og búsúlfan-cýklófosfamíð (BuCy): (BuCyMel 14,7%, TBICy 30%, BuCy 31,5%; $p<0,01$) staðfest með fjölbreytugreiningu (gagnlíkindahlutfall (OR) 0,44; 95% CI 0,25-0,80; $p<0,01$).

Heildarlífur og dánartíðni án bakslags eftir 5 ár í BuCyMel meðferðinni var 76,6% og 10,8% og enginn tölfræðilega marktækur munur kom fram á milli hópa hvað varðar heildarlífur eða dánartíðni án bakslags eftir 5 ár í fjölbreytugreiningu.

Locatelli et al., 2015

Þessi afturskyggna rannsókn sem gerð var af AIEOP hópnum greindi niðurstöður frá 143 börnum, þar á meðal 39 sjúklingum á bilinu 0-1 árs og 17 á bilinu 1-2 ára sem fengu ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna til að styrkja sjúkdómshlé eftir að fyrsta algjöra sjúkdómshlé (CR1) náðist við AML. Undirbúningsmeðferðin var með búsúlfani, cýklófosfamíði og melfalani (140 mg/m²).

Í greiningu á undirhópum mismunandi aldurshópa (<1 ár, 1-2 ár, 2-10 ár, >10 ár) kom enginn tölfraðilega marktækur munur fram á lifun án sjúkdóms eftir 8 ár. Ekki var greint frá greiningu á tengslum milli aldurs og endapunkta fyrir heildarlifun og dauðsföll tengd ígræðslu (TRM).

Strahm et al., 2011

Þessi afturskyggna rannsókn sem gerð var af evrópska vinnuhópnum um MDS hjá börnum (European Working Group of MDS in Childhood) greindi 97 börn með MDS sem fengu ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfruma eftir innleiðslu með BuCyMel (melfalan 140 mg/m² stakur skammtur). Heildarlifun var 63%, lifun án meintilvika var 59% og tíðni bakslags var 21% eftir 5 ár.

Rannsókn Lucchini et al., 2017, tók ekki til barna yngri en tveggja ára og rannsókn Locatelli et al., 2015, greindi ekki frá heildarlifun, öryggi og dauðsföllum tengdum ígræðslu sérstaklega fyrir þennan aldurshóp. Ennfremur, í rannsókn Sauer et al., 2019, þar sem BuCyMel meðferð barna með AML var metin, var fylgni milli dauðsfalla tengdum ígræðslu (TRM) og aldurs þar sem tíðnin var 9% hjá börnum yngri en 12 ára og 31% hjá eldri börnum og unglingum. Því hefur öryggi og verkun hjá börnum <2 ára með AML ekki verið staðfest og ekki má nota melfalan hjá börnum >12 ára með AML (sjá kafla 4.4).

Blóðsjúkdómar sem ekki eru illkynja

Tíu rannsóknir mátu öryggi og verkun PHELINUN í samsettri meðferð með öðrum frumudrepanði lyfjum við ósamgena ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma hjá alls 504 sjúklingum, þar með talið hjá þýði barna (aldursbil 2 mánaða – 18 ára) með blóðsjúkdóma sem ekki voru illkynja, þ.m.t. ættgengt dvergekornablóðleysi, sigðkornasjúkdóm, eítill- og traffrumnager með rauðkornaáti (HLH) og X-tengda illkynja eítillfrumufjölgun, ónæmisskort (CID) og algengan ónæmisbrest (CVI), allsherjar ónæmisskort (SCID), beinmergsbilun sem ekki er Fanconi-blóðleysi og efnaskiptasjúkdóma.

Í flestum rannsóknum var notuð undirbúningsmeðferð með minnkuðum styrkleika með alemtúzúmabi, flúdarabíni og melfalani 140 mg/m². Stærsta rannsóknin var gerða af Marsh et al. 2015.

Marsh et al. 2015

Í þessari afturskyggnu rannsókn á ósamgena ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma við blóðsjúkdómum sem ekki eru illkynja, fengu 210 börn undirbúningsmeðferð með minnkuðum styrkleika með alemtúzúmabi, flúdarabíni og melfalani 140 mg/m². Heildarlifun eftir 1 ár var 78% og 69% eftir 3 ár. Þriggja ára lifun án meintilvika var 84% hjá sjúklingum sem fengu ígræðslu með HLA-pöruðum skyldum gjafa samanborið við 64% hjá sjúklingum sem gengust undir ígræðslu með pöruðum óskyldum gjafa, 57% hjá sjúklingum sem gengust undir ígræðslu með gjafa með 1 ósamstæða genasamsætu og 14% hjá sjúklingum sem gengust undir ígræðslu með gjafa með 2 ósamstæðar genasamsætur ($P < 0,001$). Fimm % sjúklinga þurftu endurtekna ígræðslu vegna taps á ígræði.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Frásog melfalans til inntöku er mjög breytilegt, bæði hvað varðar hvenær lyfið kemur fyrst fram í plasma og hvenær þéttinn nær hámarki í plasma.

Í rannsóknum á nýtingu melfalans reyndist það vera að meðaltali á bilinu 56 til 85%.

Gefa má lyfið í bláæð til að forðast breytilegt frásog sem tengist beinmergseyðandi meðferð.

Dreifing

Melfalan dreifist í flesta vefi líkamans. Það binst miðlungsmikið við plasmaprótein og greint hefur verið frá bindingu á bilinu 69% til 78%. Vísbendingar eru um að próteinbindingin sé línuleg við plasmabéttina sem yfirleitt næst við meðferð með hefðbundnum skammti, en bindingin kann að verða þéttiháð við þá þéttu sem fram kemur við meðferð með stórum skömmtum. Albúmín í sermi er helsta bindipróteinið, með um það bil 55 til 60% bindingarinnar og 20% eru bundin við α_1 -sýru glýkóprótein. Þessu til viðbótar hafa rannsóknir á bindingu melfalans sýnt óafturkræfan þátt sem rekja má til alkýleringarhvarfs við plasmaprótein.

Hjá 28 sjúklingum með ýmsa illkynja sjúkdóma sem fengu skammta á bilinu 70 til 200 mg/m² líkamsyfirborðs sem 2 til 20 mín. innrennsli, var meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi 40,2 ± 18,3 lítrar og miðhólfs 18,2 ± 11,7 lítrar.

Melfalan berst að takmörkuðu leyti í gegnum blóð-heila-þröskuld. Nokkrir rannsakendur hafa tekið sýni úr heila- og mænuvökva en ekki fundið mælanlegt lyf. Lág þéttni í heila- og mænuvökva (~10% af því sem er í plasma) sást í rannsókn á stökum stórum skammti hjá börnum.

Umbrot

Efnafræðilegt vatnsrof melfalans í mónóhýdroxýmelfalan og díhýdroxýmelfalan er mikilvægasta umbrotsleiðin hjá mönnum. Þessi umbrotsefni eru óvirk.

In vivo og *in vitro* gögn benda til að sjálfsprottið niðurbrot frekar en ensíumbrot séu helsti ákvarðandi þátturinn fyrir helmingunartíma lyfsins hjá mönnum.

Brotthvarf

Hjá 15 börnum og 11 fullorðnum sem fengu stóran skammt af melfalani (140 mg/m² líkamsyfirborðs) í bláæð með þvingaðri þvagræsing, var meðaltal upphafshelmingunartímans 6,5 ± 3,6 mín. og lokahelmingunartímans 41,4 ± 16,5 mín. Greint var frá því að meðal upphafshelmingunartíminn var 8,8 ± 6,6 mín. og meðal lokahelmingunartíminn 73,1 ± 45,9 mín. hjá 28 sjúklingum með ýmsa illkynja sjúkdóma sem fengu skammta á bilinu 70 til 200 mg/m² líkamsyfirborðs sem 2 til 20 mín. innrennsli. Meðalúthreinsun var 564,6 ± 159,1 ml/mín.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun melfalans kann að minnka við skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Aldraðir einstaklingar

Engin tengsl hafa komið fram á milli aldurs og úthreinsunar melfalans eða lokahelmingunartíma brotthvarfs fyrir melfalan (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Stökkbreytandi áhrif

Melfalan hafði stökkbreytandi áhrif á *Salmonella typhimurium*. Melfalan olli litningabreytingum *in vitro* (spendýrafrumur) og *in vivo* (nagdýr).

Klínískar upplýsingar um möguleg eitúraðhrif melfalan koma fram í köflum 4.4 og 4.6.

Krabbameinsvaldandi verkun

Greint hefur verið frá því að melfalan, eins og önnur alkýlerandi lyf, valdi hvítblæði. Tilkynnt hefur verið um bráðahvítblæði eftir meðferð með melfalani við sjúkdómum eins og mýlildi, illkynja sortuæxli, mergæxli, risaglóbúlíndreyra, heilkenni kuldakekkjunarmótefnis og krabbameini í eggjastokkum.

Þegar meðferð með melfalani er íhuguð þarf að vega og meta hugsanlegan ávinning af meðferðinni á móti áhættunni sem henni kann að fylgja.

Eiturverkun á æxlun og frjósemi

Melfalan var vansköpunarvaldandi hjá rottum eftir stakan skammt í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun. Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun eftir endurtekna skammta reyndist melfalan hafa eiturverkanir á móður og olli meðfæddri vansköpun.

Stakur skammtur af melfalani handa karlkyns músum hafði frumudrepandi áhrif og olli litningafrávikum í sæðisfrumum. Hjá kvenkyns músum kom fram fækkun unga í hverju goti. Eftir bata fækkaði ungum í hverju goti með tímanum, sem tengdist fækkun eggþúa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stofn

Saltsýra (pH stilling) (E507)

Póvídón (E1201)

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

Própýlenglýkól (E1520)

Etanól

Natríumsítrat (E331)

6.2 Ósamrýmanleiki

PHELINUN er ekki samrýmanlegt með innrennslislausnum sem innihalda glúkósa.

Aðeins er mælt með að nota natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

PHELINUN 50 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykknir, lausn

Óopnað hettuglas

3 ár.

PHELINUN 200 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykknir, lausn

Óopnað hettuglas

3 ár.

Eftir blöndun og þynningu

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðuleika eftir blöndun og þynningu í 1 klst. og 30 mínútur við 25°C. Því má heildartíminn frá blöndun og þynningu fram að lokum innrennslisins ekki vera lengri en 1 klst. og 30 mínútur.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans.

Ekki má geyma blönduðu lausnina í kæli þar sem að það veldur botnfellingu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli.

Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stofn

Hettuglas úr gleri af gerð I sem lokað er með húðuðum klóróbútýlgúmmítappa og innsiglað með smelluloki úr áli.

Leysir

Hettuglas úr gleri af gerð I sem lokað er með húðuðum klóróbútýlgúmmítappa og innsiglað með smelluloki úr áli.

Pakkningastærð: eitt hettuglas sem inniheldur 50 mg eða 200 mg af melfalani og eitt hettuglas sem inniheldur 10 ml eða 40 ml af leysi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Blöndun á PHELINUN lausn

Stofninn skal blanda um leið og hettuglasið hefur verið opnað.

PHELINUN á að blanda við lægri hita en 25°C með því að leysa frostþurrkaða stofninn upp í 10 ml eða 40 ml af leysi og hrista samstundis kröftuglega þar til fengist hefur tær lausn án sýnilegra agna. Aðeins má nota tærar lausnir sem eru lausir við agnir.

Ef þykknið er ekki gefið í tengi á innrennslislausn sem rennur hratt inn, verður að þynna blönduðu lausnina enn frekar fyrir lyfjagjöfina með viðeigandi magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að lokastyrkurinn verði á milli 0,45 og 4,0 mg/ml.

PHELINUN þykkni og lausn hafa takmarkaðan stöðugleika og þarf að blanda rétt fyrir notkun. Hámarkstíminn á milli blöndunar og þynningar lausnarinnar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og loka innrennslisins er 1 klukkustund og 30 mínútur.

Meðhöndlun og förgun

PHELINUN á að blanda fyrir notkun á sérstöku blöndunarsvæði. Heilbrigðisstarfsmenn þurfa að nota viðeigandi búnað, þar á meðal langerma fatnað, andlitshlíf, hlífðarhettur, öryggisgleraugu, sæfða einnota hanska, undirlag fyrir vinnuborð, ílát og poka til þess að safna úrgangi í. Meðhöndla skal öll brotin ílát með sömu öryggisráðstöfunum og við eiga um mengaðan úrgang. Heilbrigðisstarfsmenn þurfa að fylgja verklagsreglum um örugga meðhöndlun og förgun æxliseyðandi lyfja og einnig verða þeir að fylgja gildandi tilmælum um frumudrepandi lyf (sjá kafla 4.2).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Ítalía
sími: + 39 0240700445
netfang: adienne@adienne.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. nóvember 2020
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

PHELINUN 50 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn
melfalan

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með stofni inniheldur 50 mg af melfalani (sem melfalanhýdróklóríð)
Eftir blöndun með 10 ml af leysi er lokastyrkur lausnarinnar 5 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:

Stofn: saltsýra og póvídón

Leysir: vatn fyrir stungulyf, própýlenglýkól, etanól og natríumsítrat. Sjá frekari upplýsingar í
fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eitt hettuglas með 50 mg af stofni
Eitt hettuglas með 10 ml af leysi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir blöndun/þynningu: nota skal lyfið strax.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli.
Geymið hettuglösin í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1487/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas með stofni

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

PHELINUN 50 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn.

melfalan

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg

6. ANNAÐ

Frumudrepandi

ADIENCE S.r.l. S.U.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas með leysi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir PHELINUN 50 mg

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Einungis til upplausnar.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 ml

6. ANNAÐ

ADIENCE S.r.l. S.U.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

PHELINUN 200 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn
melfalan

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með stofni inniheldur 200 mg af melfalani (sem melfalanhýdróklóríð)
Eftir blöndun með 40 ml af leysi er lokastyrkur lausnarinnar 5 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:

Stofn: saltsýra og póvídón

Leysir: vatn fyrir stungulyf, própýlenglýkól, etanól og natríumsítrat. Sjá frekari upplýsingar í
fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eitt hettuglas með 200 mg af stofni
Eitt hettuglas með 40 ml af leysi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir blöndun/þynningu: nota skal lyfið strax.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli.

Geymið hettuglösin í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1487/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Hettuglas með stofni

1. HEITI LYFS

PHELINUN 200 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn
melfalan

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með stofni inniheldur 200 mg af melfalani (sem melfalanhýdróklóríð)

Eftir blöndun með 40 ml af leysi er lokastyrkur lausnarinnar 5 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: saltsýra og póvídón. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Eitt hettuglas með 200 mg af stofni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir blöndun/pynningu: nota skal lyfið strax.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli.
Geymið hettuglösin í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1487/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Hettuglas með leysi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir PHELINUN 200 mg

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Einungis til upplausnar.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

40 ml

6. ANNAÐ

ADIENCE S.r.l. S.U.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

PHELINUN 50 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn. melfalan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um PHELINUN og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PHELINUN
3. Hvernig nota á PHELINUN
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PHELINUN
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um PHELINUN og við hverju það er notað

PHELINUN inniheldur virka efnið melfalan sem tilheyrir hópi lyfja sem kallast frumudrepandi lyf (einnig kölluð krabbameinslyf) og það virkar með því að draga úr fjölda tiltekna frumna.

Hægt er að nota PHELINUN eitt sér eða samhliða öðrum lyfjum eða með heilgeislun til meðferðar við:

- mismunandi tegundum af krabbameini í beinmerg: mergæxli, bráðahvítblæði (einnig kallað brátt eitilfrumuhvítblæði) og bráðu mergfrumuhvítblæði
- illkynja eitilæxli (Hodgkins eitilæxli, eitilæxli sem ekki er af Hodgkins gerð) - krabbamein sem hefur áhrif á sumar tegundir hvíttra blóðfrumna sem kallast eitilfrumur (frumur sem berjast gegn sýkingum)
- taugakímsæxli, tegund krabbameins sem vex út frá óeðlilegum taugafrumum í líkamanum
- langt gengnu krabbameini í eggjastokkum
- langt gengnu brjóstakrabbameini

PHELINUN er einnig notað samhliða öðrum frumudrepandi lyfjum sem undirbúningslyf fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma til meðferðar við blóðkrabbameini hjá fullorðnum krabbameini og blóðsjúkdómum af öðrum toga en krabbameini hjá börnum.

2. Áður en byrjað er að nota PHELINUN

Ef þú hefur einhverjar efasemdir skaltu ekki hika við að leita ráða hjá læknum.

Ekki má nota PHELINUN

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir melfalani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert þunguð (aðeins með tilliti til meðferðar fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna) eða ert með barn á brjósti (sjá kafla 2 „meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef meðferð með melfalani er ákveðin verður haft náið eftirlit með blóðinu, þar sem lyfið er öflugt frumudrepandi lyf sem veldur mikilli fækkun blóðfrumna.

Áður en meðferð með melfalani er hafin skaltu láta lækinn vita ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- ef þú hefur nýlega farið í geislameðferð eða fengið krabbameinslyf þar sem þau draga oft á tíðum úr fjölda blóðfrumna;
- ef þú ert með einkenni um sýkingu (hiti, hrollur o.s.frv.). Ef um er að ræða meðferð með melfalani gæti lækinn ávísað lyfjum eins og sýklalyfjum, sveppalyfjum eða veiruhamlandi lyfjum til að fyrirbyggja sýkingar. Læknirinn gæti einnig íhugað að gefa þér blóðafurðir (t.d. rauðar blóðfrumur og blóðflögur);
- ef þú ert með nýrnavandamál eða nýrnabilun (nýrun virka ekki sem skyldi). Ef svo er þarf að minnka skammt PHELINUN;
- ef þú hefur einhvern tímann fengið blóðtappa í bláæð (segamyndun). Notkun melfalans samhliða lenalídómíði og prednisóni eða talídómíði eða dexametasóni getur aukið hættuna á myndun blóðtappa. Læknirinn getur ákveðið að gefa þér lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa.

Mælt er með nægri inntöku vökva og þvingaðri þvagræsingu (mikið magn vökva gefið í æð með dreypi) þegar melfalan er gefið.

Til að forðast og meðhöndla sýkingar verður þér gefið lyf eins, t.d. lyf gegn sýkingum.

Til að forðast og meðhöndla einkenni í meltingarvegi verður þér gefið lyf, t.d. uppsölulyf.

Börn og unglingar

Börn og unglingar geta verið líklegri til að þróa alvarleg vandamál tengd öndun og meltingarfærum. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita um allar truflanir er tengjast öndun eða meltingarfærum.

Ekki skal nota melfalan sem undirbúningslyf fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna hjá unglingum sem eru eldri en 12 ára með brátt mergfrumuhvítblæði.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun melfalans sem undirbúningslyfs fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna hjá börnum yngri en 2 ára til meðferðar á bráðu mergfrumuhvítblæði og bráðu eitilfrumuhvítblæði.

Notkun annarra lyfja samhliða PHELINUN

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. lyf sem eru ekki lyfseðilsskyld.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn einkum vita ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi:

- önnur frumudrepandi lyf (krabbameinslyf);
- nalidixic sýru (sýklalyf til meðferðar á þvagfærasýkingum). Lyfið getur valdið blæðandi garnar- og ristilbólgu sem getur verið banvæn fyrir börn ef lyfið er gefið samhliða melfalani;
- búsúlfan (notað til meðferðar við ákveðnum tegundum krabbameins). Tilkynnt hefur verið um að gjöf melfalans innan við 24 klst. frá síðustu gjöf búsúlfans til inntöku geti haft áhrif á þróun eiturverkana hjá börnum;
- ef þú ætlar að fá eða hefur nýlega fengið bólusetningu. Þetta er vegna þess að sum lifandi, veikluð bóluefni (s.s. gegn mænusótt, mislingum, hettusótt og rauðum hundum) geta valdið sýkingu meðan meðferð með melfalani stendur.

Tilkynnt hefur verið um tilvik skertrar nýrnastarfsemi þegar cýklósporín er notað til að koma í veg fyrir hýsilsótt eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna er frábending á meðgöngu. Hvað varðar aðrar ábendingar er ekki mælt með meðferð með melfalani á meðgöngu þar sem lyfið getur valdið varanlegum fósturskaða.

Ef þú ert þunguð er mikilvægt að þú ræðir við lækinn áður en þér er gefið melfalan. Þú þarft að meta áhættu og ávinning af meðferð með melfalani fyrir þig og barnið í samráði við lækinn.

Þú þarft að nota viðeigandi getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun á meðan þú eða maki þinn fáið meðferð með melfalani og í sex mánuði eftir að meðferð lýkur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort melfalan skilst út í brjóstamjólk. Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með PHELINUN stendur.

Frjósemi

Melfalan getur haft áhrif á eggjastokka eða sáðfrumur og valdið ófrjósemi. Hjá konum getur egglos og þar af leiðandi tíðir stöðvast hjá konum (tíðaleysi). Samkvæmt niðurstöðum rannsókna á dýrum getur sáðfrumumyndun stöðvast eða skerst hjá körlum. Því er körlum ráðlagt að leita ráðgjafar um varðveislu sæðis áður en meðferð hefst.

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Mælt er með því að konur og karlar sem fá melfalan noti örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að sex mánuði eftir að henni lýkur.

Akstur og notkun véla

Lyfið getur valdið ógleði og uppköstum sem getur skert hæfni til aksturs eða notkunar véla. Lyfið inniheldur alkóhól sem getur haft áhrif á börn og unglinga (sjá kafla 2 „PHELINUN inniheldur etanól (alkóhól)“).

PHELINUN inniheldur etanól (alkóhól)

Lyfið inniheldur 0,4 g af alkóhóli (etanóli) í hverju hettuglasi með leysi, sem jafngildir 42 mg/ml (0,42% w/v). Magnið samsvarar allt að 10 ml bjórs eða 4 ml léttvíns í hverju hettuglasi með leysi.

Fullorðnir

Magn alkóhóls í lyfinu er ekki líklegt til að hafa áhrif á fullorðna.

Magn alkóhóls í lyfinu getur breytt áhrifum annarra lyfja.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð.

Við meðgöngu og brjóstagjöf skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Upplýsingar er einnig að finna í hlutanum um meðgöngu hér að ofan.

Áfengissjúklingar eiga að leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Börn og unglingar

Magn alkóhóls í lyfinu er líklegt að hafa áhrif hjá börnum og unglingum, þar á meðal eru syfja og

breytingar í hegðun. Einnig geta áhrifin komið niður á hæfni þeirra til einbeitingar og líkamlegra

hreyfinga. Ef þú ert með flogaveiki eða lifrarsjúkdóm skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar lyfið.

Magn alkóhóls í lyfinu getur breytt áhrifum annarra lyfja.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð.

Við meðgöngu og brjóstagjöf skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Upplýsingar er einnig að finna í hlutanum um meðgöngu hér að ofan.

Áfengissjúklingar eiga að leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

PHELINUN inniheldur própýlenglýkól

Lyfið inniheldur 6,2 g af própýlenglýkóli í hverju 10 ml glasi af leysi sem jafngildir 0,62 g/ml. Ef barn er yngra en 5 ára skal ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en það fær lyfið, sérstaklega ef barnið fær önnur lyf sem innihalda própýlenglýkól eða etanól.

Þungaðar konur og konur með barn á brjósti mega ekki nota lyfið nema að ráðleggingum lækisins. Upplýsingar er einnig að finna í hlutanum um meðgöngu hér að ofan.

Þeir sem eru með lifrar- eða nýrnasjúkdóm skulu ekki taka lyfið nema að ráðleggingum lækisins. Læknirinn gæti gert viðbótarprófanir á meðan lyfið er notað.

Própýlenglýkólið í lyfinu getur haft sömu áhrif og neysla áfengis og aukið líkur á aukaverkunum.

Aðeins má nota lyfið að ráði lækis. Læknirinn gæti gert viðbótarprófanir á meðan lyfið er notað.

PHELINUN inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju glasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á PHELINUN

Heilbrigðisstarfsmaður með reynslu af notkun krabbameinslyfja eða ígræðslu stofnfrumna mun alltaf gefa þér PHELINUN.

Læknirinn mun reikna út skammt PHELINUN samkvæmt líkamsyfirborði eða þyngd, sjúkdómi og hversu vel nýrun starfa.

Þegar PHELINUN er notað sem meðferð fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna er það ávallt gefið samhliða öðrum lyfjum.

Notkun handa fullorðnum

Ráðlagður skammtur er á milli 100 til 200 mg/m² af líkamsyfirborði. Skammtinum getur verið skipt jafnt yfir 2 eða 3 daga í röð.

Notkun handa börnum

Meðferðaráætlunin er eftirfarandi: einn skammtur á milli 100 og 240 mg/m² af líkamsyfirborði. Skammtinum getur verið skipt jafnt yfir 2 eða 3 daga í röð.

Notkun handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Skammturinn er yfirleitt minni í háð alvarleika nýrnasjúkdómsins.

Lyfjagjöf

PHELINUN er gefið með innrennsli (dreypi) í bláæð.

Ef innrennsli PHELINUN fer fyrir slysi utan æðar og í vefinn umhverfis æðina eða lekur úr æð í vefinn umhverfis, þarf tafarlaust að stöðva gjöf PHELINUN þar sem lyfið getur valdið alvarlegum vefjaskemmdum. Þetta veldur yfirleitt verkum, svo sem stingjum og sviða. Ef sjúklingar geta ekki greint frá verkjum skal fylgjast með öðrum teiknum, svo sem roða og bólgu á stungustað.

Ef gefinn er stærri skammtur af PHELINUN en mælt er fyrir um

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú telur að of stór skammtur hafi verið gefinn eða ef skammtur hefur gleymst.

Leitið til lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum.

Alvarlegar aukaverkanir

Ræðið strax við sérfræðilækni eða farið á sjúkrahús ef þú færð eitthvað af eftirfarandi:

- Hýsilsótt eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (ígræddar frumur ráðast á líkamann sem getur hugsanlega reynst banvænt)
- Fækkun blóðfrumna og blóðflagna í blóðrásinni sem getur valdið blóðleysi (fækkun rauðra blóðfrumna), óeðlilegra blæðinga, margúls
- Sýkingar sem geta reynst alvarlegar og jafnvel banvænar
- Blæðingar í meltingarvegi
- Truflun á starfsemi tveggja eða fleiri líffærakerfa sem getur valdið óþægindum og reynst banvænt
- Sjúkdómar í æxlunarkerfi kvenna sem geta valdið truflun á starfsemi eggjastokka og ótímabærum tíðahvörfum
- Hjá körlum: skortur á sáðfrumum í sæði (geldsæði)
- Sýklasóttarlost
- Versnun, bakslag eða endurkoma krabbameins, tilkoma nýs krabbameins
- Hvítblæði, mergrangvaxtarheilkenni (ákveðin tegund blóðkrabbameins)
- Aukaverkanir í öndunarferum: öndunarbilun, andnauð (brátt andnauðarheilkenni), bólgur í lungum (lungnabólga, sjálfvakið lungnabólgu heilkenni), vefjapýknun í lungum (millivefslungnasjúkdómur, lungnatrefjun), blæðing í lungum
- Myndun blóðtappa í smáum blóðæðum um allan líkamann sem veldur heila-, nýrna- og hjartaskaða
- Blæðing í heila
- Lifraruflanir: lifrarskaði vegna eitrunar, stíflun æðar í lifur
- Nýrnaskemmd (bráður nýrnaskaði, nýrungaheilkenni), skert nýrnastarfsemi
- Ofnæmisviðbrögð, einkennin geta verið ofsakláði, bjúgur, húðútbrot, meðvitundarleysi, öndunarerfiðleikar, lágur blóðþrýstingur, hjartabilun og dauði
- Lost (vegna hjartastoppis)
- Sjúkdómur sem veldur ótímabæru niðurbroti rauðra blóðfrumna, einkenni eru þreyta, mæði, svimi, höfuðverkur eða gulnun á húð eða augum
- Hjarta- og æðasjúkdómar: breytingar og frávik hvað varðar getu hjartans til að dæla blóði sem veldur bjúg, mæði, þreytu (hjartavöðvakvilli vegna hjartabilunar) og bólgu í kringum hjartað (vökvi í gollurshúsi)
- Aukinn blóðþrýstingur í slagæðum lungna
- Alvarlegar bólgur og ónæmisviðbrögð (eítill- og trafrumnager með rauðkornaáti)
- Alvarlegar húðskemmdir (t.d. sár, blöðrur, flögnun og húðlos í alvarlegum tilfellum) sem getur komið fyrir á öllum líkamanum og geta verið banvænar (Steven-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos)
- Blæðingar
- Blóðtappar í djúpum bláæðum, sérstaklega í fótleggjum (segamyndun í djúpum bláæðum) og stíflun lungnaslagæðar (lungnaslagarek)

Aðrar aukaverkanir eru m.a.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Skalli (hárleysi) – ef um stóra skammta er að ræða

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Ógleði
- Uppköst
- Niðurgangur
- Bólga í og í kringum munn (munnbólga)
- Hiti, hrollur
- Stöðvun tíðablæðinga (tíðaleysi)
- Skalli (hárlos) – ef um eðlilega skammta er að ræða

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Húðvandamál: húðroði með litlum samvöxnum útbrotum (dröfnuörðuútbrot)
- Vera má að sjúklingar með alvarlegan blóðsjúkdóm finnist þeim vera heitt eða fáí náladofa.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum):

- Kláði
- Lifrarvandamál sem geta komið fram í blóðprufum eða valdið gulu (gulnun augnhvítu og húðar)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að ákvarða tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Bólga í þvagblöðru og blóð í þvagi
- Hækkun kreatíníns í blóði

Aukalegar aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Börn og unglingar geta verið líklegri til að þróa alvarleg vandamál tengd öndun og meltingarfærum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir.

Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á PHELINUN

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Má ekki geyma í kæli.

Geymið hettuglösin í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðuleika eftir blöndun og þynningu í 1 klst. Og 30 mínútur við 25°C. Því má heildartíminn frá blöndun og þynningu fram að lokum innrennslisins ekki vera lengri en 1 klst. Og 30 mínútur.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir blöndun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

PHELINUN inniheldur

- Virka innihaldsefnið er melfalan. Eitt hettuglas með stofni inniheldur 50 mg af melfalani (sem melfalanhýdróklóríð). Endanlegur styrkur lausnarinnar er 5 mg/ml eftir blöndun með 10 ml af leysi.
- Önnur innihaldsefni eru:

Stofn: saltsýra (E507) og póvídón (E1201)

Leysir: vatn til inndælingar, própýlenglýkól (E1520), etanól og natríumsítrat (E331) (sjá kafla 2).

Lýsing á útliti PHELINUN og pakkingastærðir

PHELINUN er stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Stofninn er afgreiddur í glæru hettuglasi úr gleri með hvítum eða fölgulum stofni eða köku. Leysirinn er litlaus tær lausn í glæru hettuglasi úr gleri.

Hver pakking af PHELINUN inniheldur: eitt hettuglas með 50 mg af stofni (melfalan) og eitt hettuglas með 10 ml af leysi.

Markaðsleyfishafi

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Ítalía

sími: +39 0240700445

netfang: adienne@adienne.com

Framleiðandi

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Ítalía

sími: +39.0331.581111

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Ítalía

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í mánuður ÁÁÁÁ.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

PHELINUN 50 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eins og við á um allar lyfjameðferðir með stórum skömmtum skal fylgja fjölda varúðarreglna við undirbúning og meðhöndlun lyfsins til að tryggja öryggi heilbrigðisstarfsmanna og umhverfis þeirra, en einnig öryggis hvers sjúklings.

Auk hefðbundinna varúðarreglna til að viðhalda sæfingu inndælanlegra lyfja er nauðsynlegt að:

- nota fatnað með löngum ermum og þétu stroffi til að koma í veg fyrir að lausnin skvettist á húð;
- nota einnota hlífðargrímu og hlífðargleraugu;
- nota einnota hanska eftir sótthreinsandi handþvott;
- undirbúa lausnina á þar til ætluðu svæði;
- stöðva innrennslið ef lyfið berst út fyrir æð;
- farga búnaði sem notaður er við blöndun lausnarinnar (sprautum, grisjum, undirlagi, hettuglasi) í þar til gerð ílát;
- farga menguðum úrgangi;
- meðhöndla úrgangsefni og uppköst með aðgát.

Ef PHELINUN kemst fyrir slysi í snertingu við húð skal tafarlaust þvo hana vandlega með sápu og vatni.

Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu eða slímhúðir skal skola með miklu magni af vatni.

Forðast skal innöndun lyfsins.

Þungaðar konur skulu forðast meðhöndlun frumudrepandi lyfja.

Skammtar

Fullorðnir

Mergæxli, illkynja eítílæxli (Hodgkins eítílæxli, eítílæxli sem ekki er af Hodgkins gerð), brátt eítílfrumu- og mergfrumuhvítblæði (ALL og AML), krabbamein í eggjastökkum og kirtilkrabbamein í brjóstum með stórum skammti

Skammtaáætlunin er eftirfarandi: einn skammtur á milli 100 og 200 mg/m² líkamsyfirborðs (u.þ.b. 2,5 til 5,0 mg/kg líkamsþyngdar). Skammtinum má skipta jafnt yfir 2 eða 3 daga í röð. Þörf er á ígræðslu sjálfgena (autologous) blóðmyndandi stofnfrumna eftir skammta sem eru stærri en 140 mg/m² líkamsyfirborðs.

Illkynja blóðsjúkdómar fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna

Ráðlagður skammtur er 140 mg/m² sem eitt innrennsli á dag eða 70 mg/m² einu sinni á dag í tvo daga í röð.

Börn

Brátt eítílfrumu- og mergfrumuhvítblæði með stórum skammti

Skammtaáætlunin er eftirfarandi: einn skammtur á milli 100 og 200 mg/m² líkamsyfirborðs (u.þ.b. 2,5 til 5,0 mg/kg líkamsþyngdar). Skammtinum má skipta jafnt yfir 2 eða 3 daga í röð. Þörf er á ígræðslu sjálfgena blóðmyndandi stofnfrumna eftir skammta sem eru stærri en 140 mg/m² líkamsyfirborðs.

Taugakímsæxli hjá börnum

Ráðlagður skammtur til þess að tryggja svörun með hefðbundinni meðferð er einn stakur skammtur á milli 100 mg/m² og 240 mg/m² líkamsyfirborðs (stundum skipt jafnt yfir 3 daga í röð) ásamt ígræðslu sjálfgena blóðmyndandi stofnfrumna. Innrennslið er notað annaðhvort eitt sér eða samhliða geislameðferð og/eða öðrum frumudrepandi lyfjum.

Blóðsjúkdómar fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna

Ráðlagður skammtur er eftirfarandi:

- illkynja blóðsjúkdómar: 140 mg/m² sem eitt innrennsli á dag;
- blóðsjúkdómar sem ekki eru illkynja: 140 mg/m² sem eitt innrennsli á dag eða 70 mg/m² einu sinni á dag, tvo daga í röð.

Fylgikvillar blóðsegareks

Veita skal fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun a.m.k. fyrstu 5 mánuði meðferðarinnar, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á segamyndun. Taka þarf ákvörðun um gjöf á

fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun eftir ítarlegt mat á undirliggjandi áhættu hjá hverjum sjúklingi fyrir sig (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Mælt er með því að tryggja að sjúklingar fái nægan vökva og þvingaða þvagræsingu sem og fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum (bakteríu, sveppa og veiru) (sjá kafla 4.4).

Formeðferð með cýklófosfamíði virðist draga úr alvarleika skemmda í meltingarvegi af völdum meðferðar með stórum skömmtum af PHELINUN og frekari upplýsingar má finna í heimildum (sjá kafla 4.8).

Fyrirbyggjandi aðgerðir eins og gjöf sýklalyfja geta verið gagnlegar (sjá kafla 4.8).

Það er hægt að koma í veg fyrir hýsilsótt með fyrirbyggjandi ónæmisbælandi meðferð eftir ígræðslu á blóðmyndandi stofnfrumum (sjá kafla 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ráðlagður skammtur fyrir gjöf PHELINUN handa öldruðum liggur ekki fyrir.

Hinsvegar eru tíðir hefðbundnir skammtar af melfalani notaðir handa öldruðum.

Reynsla af notkun stórra skammta af melfalani hjá öldruðum er takmörkuð. Því skal tryggja að færni og líffærastarfsemi sé fullnægjandi áður en öldruðum eru gefnir stórir skammtar af melfalani.

Skert nýrnastarfsemi

Aðlaga skal skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Úthreinsun melfalan getur verið minnkuð við skerta nýrnastarfsemi, hún getur þó verið misjöfn.

Meðferð með stórum skömmtum af melfalani með söfnun blóðmyndandi stofnfrumna (haematopoietic stem cell rescue) hefur verið notuð með góðum árangri, jafnvel hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem háðir eru skiljun.

Til leiðbeiningar eru skammtar venjulega lækkaðir um 50% hjá sjúklingum á háskammta melfalan meðferð án söfnunar blóðmyndandi stofnfrumna hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatín úthreinsun 30 til 50 ml/mín). Ekki skal gefa sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi háskammta melfalan meðferð (fyrir ofan 140 mg/m²) án söfnunar blóðmyndandi stofnfrumna. Ef um er að ræða stóra skammta af melfalani í bláæð (100 til 240 mg/m² líkamsyfirborðs) veltur þörfin á skammtaminnkun á alvarleika skertu nýrnastarfseminnar, hvort blóðmyndandi stofnfrumurnar eru gefnar með innrennsli á ný og þörfinni fyrir meðferð. Gefa skal innrennsli með melfalani með söfnu blóðmyndandi stofnfrumna ef um er að ræða skammta sem eru hærri en 140 mg/m².

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi, en ekki liggja nægileg gögn fyrir hjá sjúklingum með vægt til mikið skerta lifrastarfsemi.

Blöndun á PHELINUN lausn

Ekki skal nota lyfið ef sýnilegar skemmdir eru fyrir hendi.

PHELINUN á að blanda við lægri hita en 25°C með því að leysa frostpurkaða stofninn upp í 10 ml af leysi og hrista samstundis kröftuglega þar til fengist hefur tær lausn án sýnilegra agna. Aðeins má nota tærar lausnir sem eru lausir við agnir.

Ef þykknið er ekki gefið í tengi á innrennslislausn sem rennur hratt inn, verður að þynna blönduðu lausnina enn frekar fyrir lyfjagjöfina með viðeigandi magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að lokastyrkurinn verði á milli 0,45 og 4,0 mg/ml.

PHELINUN þykkni og lausn hafa takmarkaðan stöðugleika og þarf að blanda rétt fyrir notkun. Hámarkstíminn á milli blöndunar og þynningar lausnarinnar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og loka innrennslisins er 1 klukkustund og 30 mínútur.

PHELINUN er ekki samrýmanlegt innrennslislausnum sem innihalda glúkósa.

Aðeins er mælt með að nota natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.

Ef sýnilegt grugg eða kristöllun myndast í blönduðu eða þynntu lausninni verður að farga blöndunni.

Lyfjagjöf

PHELINUN er einungis til notkunar í bláæð.

Hætta á að lyfið berist út fyrir æðina (extravasation) getur verið fyrir hendi þegar PHELINUN er gefið í útlæga bláæð. Í tilviki utanæðablæðingar skal stöðva gjöfina tafarlaust og gefa lyfið þess í stað um miðlægan bláæðarlegg.

Mælt er með því að PHELINUN þykkni (5 mg/ml) sé sprautað hægt inn í tengi á innrennslislausn sem rennur hratt inn.

Mælt er með því að gefa lausnina þynnta í gegnum miðlægan bláæðarlegg til þess að koma í veg fyrir að lyfið berist út fyrir æðina ef meðferð með stórum skammti af PHELINUN er gefin með eða án ígræðslu. Ef hæg inndæling á þykkninu (5 mg/ml) inn í innrennslislausn sem rennur hratt inn á ekki við, má gefa PHELINUN með því að þynna það enn frekar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og gefa það sem „hæg-rennandi“ lausn í innrennslispoka.

Stöðugleiki og niðurbrotshraði PHELINUN eykst hratt með auknu hitastigi þegar það er þynnt enn frekar í innrennslislausn.

Mælt er með því að gefa innrennslíð við hitastig sem er lægra en 25°C.

Förgun

Farga skal allri lausn sem ekki hefur verið notuð innan 1,5 klukkustundar samkvæmt stöðluðum leiðbeiningum um meðhöndlun og förgun frumudrepandi lyfja.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumudrepandi lyf.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

PHELINUN 200 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn. Melfalan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um PHELINUN og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PHELINUN
3. Hvernig nota á PHELINUN
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PHELINUN
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um PHELINUN og við hverju það er notað

PHELINUN inniheldur virka efnið melfalan sem tilheyrir hópi lyfja sem kallast frumudrepandi lyf (einnig kölluð krabbameinslyf) og það virkar með því að draga úr fjölda tiltekna frumna.

Hægt er að nota PHELINUN eitt sér eða samhliða öðrum lyfjum eða með heilgeislun til meðferðar við:

- mismunandi tegundum af krabbameini í beinmerg: mergæxli, bráðahvítblæði (einnig kallað brátt eitilfrumuhvítblæði) og bráðu mergfrumuhvítblæði
- illkynja eitilæxli (Hodgkins eitilæxli, eitilæxli sem ekki er af Hodgkinsgerð) – krabbamein sem hefur áhrif á sumar tegundir hvítra blóðfrumna sem kallast eitilfrumur (frumur sem berjast gegn sýkingum)
- taugakímsæxli, tegund krabbameins sem vex út frá óeðlilegum taugafrumum í líkamanum
- langt gengnu krabbameini í eggjastokkum
- langt gengnu brjóstakrabbameini

PHELINUN er einnig notað samhliða öðrum frumudrepandi lyfjum sem undirbúningslyf fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma til meðferðar við blóðkrabbameini hjá fullorðnum og blóðsjúkdómum af öðrum toga en krabbameini hjá börnum.

2. Áður en byrjað er að nota PHELINUN

Ef þú hefur einhverjar efasemdir skaltu ekki hika við að leita ráða hjá læknum.

Ekki má nota PHELINUN

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir melfalani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert þunguð (aðeins með tilliti til meðferðar fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna) eða ert með barn á brjósti (sjá kafla 2 „meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ef meðferð með melfalani er ákveðin verður haft náið eftirlit með blóðinu, þar sem lyfið er öflugt frumudrepandi lyf sem veldur mikilli fækkun blóðfrumna.

Áður en meðferð með melfalani er hafin skaltu láta lækinn vita ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- ef þú hefur nýlega farið í geislameðferð eða fengið krabbameinslyf þar sem þau draga oft á tíðum úr fjölda blóðfrumna;
- ef þú ert með einkenni um sýkingu (hiti, hrollur o.s.frv.). Ef um er að ræða meðferð með melfalani gæti lækinn ávísað lyfjum eins og sýklalyfjum, sveppalyfjum eða veiruhamlandi lyfjum til að fyrirbyggja sýkingar. Lækinn gæti einnig íhugað að gefa þér blóðafurðir (t.d. rauðar blóðfrumur og blóðflögur);
- ef þú ert með nýrnavandamál eða nýrnabilun (nýrun virka ekki sem skyldi). Ef svo er þarf að minnka skammt PHELINUN;
- ef þú hefur einhvern tímann fengið blóðtappa í bláæð (segamyndun). Notkun melfalans samhliða lenalídómíði og prednisóni eða talídómíði eða dexametasóni getur aukið hættuna á myndun blóðtappa. Lækinn getur ákveðið að gefa þér lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa.

Mælt er með nægri inntöku vökva og þvingaðri þvagræsingu (mikið magn vökva gefið í æð með dreypi) þegar melfalan er gefið.

Til að forðast og meðhöndla sýkingar verður þér gefið lyf eins, t.d. lyf gegn sýkingum.

Til að forðast og meðhöndla einkenni í meltingarvegi verður þér gefið lyf, t.d. uppsölulyf.

Börn og unglingar

Börn og unglingar geta verið líklegri til að þróa alvarleg vandamál tengd öndun og meltingarfærum. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita um allar truflanir er tengjast öndun eða meltingarfærum.

Ekki skal nota melfalan sem undirbúningslyf fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna hjá unglingum sem eru eldri en 12 ára með brátt mergfrumuhvítblæði.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun melfalans sem undirbúningslyfs fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna hjá börnum yngri en 2 ára til meðferðar á bráðu mergfrumuhvítblæði og bráðu eitilfrumuhvítblæði.

Notkun annarra lyfja samhliða PHELINUN

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. lyf sem eru ekki lyfseðilsskyld.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn einkum vita ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi:

- önnur frumudrepandi lyf (krabbameinslyf);
- nalidixic sýru (sýklalyf til meðferðar á þvagfærasýkingum). Lyfið getur valdið blæðandi garnar- og ristilbólgu sem getur verið banvæn fyrir börn ef lyfið er gefið samhliða melfalani;
- búsúlfan (notað til meðferðar við ákveðnum tegundum krabbameins). Tilkynnt hefur verið um að gjöf melfalans innan við 24 klst. Frá síðustu gjöf búsúlfans til inntöku geti haft áhrif á þróun eiturverkana hjá börnum;
- ef þú ætlar að fá eða hefur nýlega fengið bólusetningu. Þetta er vegna þess að sum lifandi, veikluð bóluefni (s.s. gegn mænusótt, mislingum, hettusótt og rauðum hundum) geta valdið sýkingu á meðan meðferð með melfalani stendur.

Tilkynnt hefur verið um tilvik skertrar nýrnastarfsemi þegar cýklósporín er notað til að koma í veg fyrir hýsilsótt eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna er frábending á meðgöngu. Hvað varðar aðrar ábendingar er ekki mælt með meðferð með melfalani á meðgöngu þar sem lyfið getur valdið varanlegum fósturskaða.

Ef þú ert þunguð er mikilvægt að þú ræðir við lækinn áður en þér er gefið melfalan. Þú þarft að meta áhættu og ávinning af meðferð með melfalani fyrir þig og barnið í samráði við lækinn.

Þú þarft að nota viðeigandi getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun á meðan þú eða maki þinn fáið meðferð með melfalani og í sex mánuði eftir að meðferð lýkur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort melfalan skilst út í brjóstamjólk. Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með PHELINUN stendur.

Frjósemi

Melfalan getur haft áhrif á eggjastokka eða sáðfrumur og valdið ófrjósemi. Hjá konum getur egglos og þar af leiðandi tíðir stöðvast hjá konum (tíðaleysi). Samkvæmt niðurstöðum rannsókna á dýrum getur sáðfrumumyndun stöðvast eða skerst hjá körlum. Því er körlum ráðlagt að leita ráðgjafar um varðveislu sæðis áður en meðferð hefst.

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Mælt er með því að konur og karlar sem fá melfalan noti örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að sex mánuði eftir að henni lýkur.

Akstur og notkun véla

Lyfið getur valdið ógleði og uppköstum sem getur skert hæfni til aksturs eða notkunar véla. Lyfið inniheldur alkóhól sem getur haft áhrif á börn og unglinga (sjá kafla 2 „PHELINUN inniheldur etanól (alkóhól)“).

PHELINUN inniheldur etanól (alkóhól)

Lyfið inniheldur 1,6 g af alkóhóli (etanóli) í hverju hettuglasi með leysi, sem jafngildir 42 mg/ml (0,42% w/v). Magnið samsvarar allt að 40 ml bjórs eða 17 ml léttvíns í hverju hettuglasi með leysi.

Fullorðnir

Magn alkóhóls í lyfinu er ekki líklegt til að hafa áhrif á fullorðna.

Magn alkóhóls í lyfinu getur breytt áhrifum annarra lyfja.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð.

Við meðgöngu og brjóstagjöf skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Upplýsingar er einnig að finna í hlutanum um meðgöngu hér að ofan.

Áfengissjúklingar eiga að leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Börn og unglingar

Magn alkóhóls í lyfinu er líklegt að hafa áhrif hjá börnum og unglingum, þar á meðal eru syfja og

breytingar í hegðun. Einnig geta áhrifin komið niður á hæfni þeirra til einbeitingar og líkamlegra

hreyfinga. Ef þú ert með flogaveiki eða lifrarsjúkdóm skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar lyfið.

Magn alkóhóls í lyfinu getur breytt áhrifum annarra lyfja.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð.

Við meðgöngu og brjóstagjöf skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Upplýsingar er einnig að finna í hlutanum um meðgöngu hér að ofan.

Áfengissjúklingar eiga að leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

PHELINUN inniheldur própýlenglýkól

Lyfið inniheldur 24,9 g af própýlenglýkóli í hverju 40 ml glasi af leysi sem jafngildir 0,62 g/ml. Ef barn er yngra en 5 ára skal ræða við læknum eða lyfjafræðing áður en það fær lyfið, sérstaklega ef barnið fær önnur lyf sem innihalda própýlenglýkól eða etanól.

Þungaðar konur og konur með barn á brjósti mega ekki nota lyfið nema að ráðleggingum læknisins. Upplýsingar er einnig að finna í hlutanum um meðgöngu hér að ofan.

Þeir sem eru með lifrar- eða nýrnasjúkdóm skulu ekki taka lyfið nema að ráðleggingum læknisins. Læknirinn gæti gert viðbótarprófanir á meðan lyfið er notað.

Própýlenglýkólið í lyfinu getur haft sömu áhrif og neysla áfengis og aukið líkur á aukaverkunum.

Aðeins má nota lyfið að ráði lækis. Læknirinn gæti gert viðbótarprófanir á meðan lyfið er notað.

PHELINUN inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 62,52 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 3% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. Ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á PHELINUN

Heilbrigðisstarfsmaður með reynslu af notkun krabbameinslyfja eða ígræðslu stofnfrumna mun alltaf gefa þér PHELINUN.

Læknirinn mun reikna út skammt PHELINUN samkvæmt líkamsyfirborði eða þyngd, sjúkdómi og hversu vel nýrun starfa.

Þegar PHELINUN er notað sem meðferð fyrir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna er það ávallt gefið samhliða öðrum lyfjum.

Notkun handa fullorðnum

Ráðlagður skammtur er á milli 100 til 200 mg/m² af líkamsyfirborði. Skammtinum getur verið skipt jafnt yfir 2 eða 3 daga í röð.

Notkun handa börnum

Meðferðaráætlunin er eftirfarandi: einn skammtur á milli 100 og 240 mg/m² af líkamsyfirborði. Skammtinum getur verið skipt jafnt yfir 2 eða 3 daga í röð.

Notkun handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Skammturinn er yfirleitt minni í háð alvarleika nýrnasjúkdómsins.

Lyfjagjöf

PHELINUN er gefið með innrennsli (dreypi) í bláæð.

Ef innrennsli PHELINUN fer fyrir slysi utan æðar og í vefinn umhverfis æðina eða lekur úr æð í vefinn umhverfis, þarf tafarlaust að stöðva gjöf PHELINUN þar sem lyfið getur valdið alvarlegum vefjaskemmdum. Þetta veldur yfirleitt verkum, svo sem stingjum og sviða. Ef sjúklingar geta ekki greint frá verkjum skal fylgjast með öðrum teiknum, svo sem roða og bólgu á stungustað.

Ef gefinn er stærri skammtur af PHELINUN en mælt er fyrir um

Látið læknum eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú telur að of stór skammtur hafi verið gefinn eða ef skammtur hefur gleymst.

Leitið til lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfisins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum.

Alvarlegar aukaverkanir

Ræðið strax við sérfræðilækni eða farið á sjúkrahús ef þú færð eitthvað af eftirfarandi:

- Hýsilsótt eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (ígræddar frumur ráðast á líkamann sem getur hugsanlega reynst banvænt)
- Fækkun blóðfrumna og blóðflagna í blóðrásinni sem getur valdið blóðleysi (fækkun rauðra blóðfrumna), óeðlilegra blæðinga, margúls
- Sýkingar sem geta reynst alvarlegar og jafnvel banvænar
- Blæðingar í meltingarvegi
- Truflun á starfsemi tveggja eða fleiri líffærakerfa sem getur valdið óþægindum og reynst banvænt
- Sjúkdómar í æxlunarkerfi kvenna sem geta valdið truflun á starfsemi eggjastokka og ótímabærum tíðahvörfum
- Hjá körlum: skortur á sáðfrumum í sæði (geldsæði)
- Sýklasóttarlost
- Versnun, bakslag eða endurkoma krabbameins, tilkoma nýs krabbameins
- Hvítblæði, mergrangvaxtarheilkenni (ákveðin tegund blóðkrabbameins)
- Aukaverkanir í öndunarfarum: öndunarbílun, andnauð (brátt andnauðarheilkenni), bólgur í lungum (lungnabólga, sjálfvakið lungnabólgu heilkenni), vefjapýkknun í lungum (millivefslungnasjúkdómur, lungnatrefjun), blæðing í lungum
- Myndun blóðtappa í smáum blóðæðum um allan líkamann sem veldur heila-, nýrna- og hjartaskaða
- Blæðing í heila
- Lifrartruflanir: lifrarskaði vegna eitrunar, stíflun æðar í lifur
- Nýrnaskemmd (bráður nýrnaskaði, nýrungaheilkenni), skert nýrnastarfsemi
- Ofnæmisviðbrögð, einkennin geta verið ofsakláði, bjúgur, húðútbrot, meðvitundarleysi, öndunarerfiðleikar, lágur blóðþrýstingur, hjartabilun og dauði
- Lost (vegna hjartastopps)
- Sjúkdómur sem veldur ótímabæru niðurbroti rauðra blóðfrumna, einkenni eru þreyta, mæði, svimi, höfuðverkur eða gulnun á húð eða augum
- Hjarta- og æðasjúkdómar: breytingar og frávik hvað varðar getu hjartans til að dæla blóði sem veldur bjúg, mæði, þreytu (hjartavöðvakvilli vegna hjartabilunar) og bólgu í kringum hjartað (vökvi í gollurshúsi)
- Aukinn blóðþrýstingur í slagæðum lungna
- Alvarlegar bólgur og ónæmisviðbrögð (eítill- og trafrumnaager með rauðkornaáti)
- Alvarlegar húðskemmdir (t.d. sár, blöðrur, flögnun og húðlos í alvarlegum tilfellum) sem getur komið fyrir á öllum líkamanum og geta verið banvænar (Steven-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos)
- Blæðingar
- Blóðtappar í djúpum bláæðum, sérstaklega í fótleggjum (segamyndun í djúpum bláæðum) og stíflun lungnaslagæðar (lungnasegarek)

Aðrar aukaverkanir eru m.a.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Skalli (hárleysi) - ef um stóra skammta er að ræða

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Ógleði

- Uppköst
- Niðurgangur
- Bólga í og í kringum munn (munnbólga)
- Hiti, hrollur
- Stöðvun tíðablæðinga (tíðaleysi)
- Skalli (hárlos) - ef um eðlilega skammta er að ræða

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Húðvandamál: húðroði með litlum samvöxnum útbrotum (dröfnuörðuútbrot)
- Vera má að sjúklingar með alvarlegan blóðsjúkdóm finnist þeim vera heitt eða fáí náladofa

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum):

- Kláði
- Lifravandamál sem geta komið fram í blóðprufum eða valdið gulu (gulnun augnhvítu og húðar)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að ákvarða tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Bólga í þvagblöðru og blóð í þvagi
- Hækkun kreatíníns í blóði

Aukalegar aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Börn og unglingar geta verið líklegri til að þróa alvarleg vandamál tengd öndun og meltingarfærum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir.

Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á PHELINUN

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Má ekki geyma í kæli.

Geymið hettuglösin í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Til leiðbeiningar eru skammtar venjulega lækkaðir um 50% hjá sjúklingum á háskammta melfalan meðferð án söfnunar blóðmyndandi stofnfrumna hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatín úthreinsun 30 til 50 ml/mín). Ekki skal gefa sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi háskammta melfalan meðferð (fyrir ofan 140 mg/m²) án söfnunar blóðmyndandi stofnfrumna.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

PHELINUN inniheldur

- Virka innihaldsefnið er melfalan. Eitt hettuglas með stofni inniheldur 200 mg af melfalani (sem melfalanhýdróklóríð). Endanlegur styrkur lausnarinnar er 5 mg/ml eftir blöndun með 40 ml af leysi.
- Önnur innihaldsefni eru:
Stofn: saltsýra (E507) og póvídón (E1201)
Leysir: vatn til inndælingar, própýlenglýkól (E1520), etanól og natríumsítrat (E331) (sjá kafla 2).

Lýsing á útliti PHELINUN og pakkingastærðir

PHELINUN er stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Stofninn er afgreiddur í glæru hettuglasi úr gleri með hvítum eða fölgulum stofni eða köku. Leysirinn er litlaus tær lausn í glæru hettuglasi úr gleri.

Hver pakking af PHELINUN inniheldur: eitt hettuglas með 200 mg af stofni (melfalan) og eitt hettuglas með 40 ml af leysi.

Markaðsleyfishafi

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Ítalía

sími: +39 0240700445

netfang: adienne@adienne.com

Framleiðandi

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Ítalía

sími: +39.0331.581111

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Ítalía

Tel: +39 02 40700445

adienne@adienne.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í mánuður ÁÁÁÁ.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

PHELINUN 200 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eins og við á um allar lyfjameðferðir með stórum skömmtum skal fylgja fjölda varúðarreglna við undirbúning og meðhöndlun lyfsins til að tryggja öryggi heilbrigðisstarfsmanna og umhverfis þeirra, en einnig öryggis hvers sjúklings.

Auk hefðbundinna varúðarreglna til að viðhalda sæfingu inndælanlegra lyfja er nauðsynlegt að:

- nota fatnað með löngum ermum og þétu stroffi til að koma í veg fyrir að lausnin skvettist á húð;

- nota einnota hlífðargrímu og hlífðargleraugu;
- nota einnota hanska eftir sótthreinsandi handþvott;
- undirbúa lausnina á þar til ætluðu svæði;
- stöðva innrennslið ef lyfið berst út fyrir æð;
- farga búnaði sem notaður er við blöndun lausnarinnar (sprautum, grisjum, undirlagi, hettuglasi) í þar til gerð ílát;
- farga menguðum úrgangi;
- meðhöndla úrgangsefni og uppköst með aðgát.

Ef PHELINUN kemst fyrir slysi í snertingu við húð skal tafarlaust þvo hana vandlega með sápu og vatni.

Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu eða slímhúðir skal skola með miklu magni af vatni. Forðast skal innöndun lyfsins.

Þungaðar konur skulu forðast meðhöndlun frumudrepandi lyfja.

Skammtar

Fullorðnir

Mergæxli, illkynja eitilæxli (Hodgkins eitilæxli, eitilæxli sem ekki er af Hodgkins gerð), brátt eitilfrumu- og mergfrumuhvítblæði (ALL og AML), krabbamein í eggjastökkum og kirtilkrabbamein í brjóstum með stórum skammti

Skammtaáætlunin er eftirfarandi: einn skammtur á milli 100 og 200 mg/m² líkamsyfirborðs (u.þ.b. 2,5 til 5,0 mg/kg líkamsþyngdar). Skammtinum má skipta jafnt yfir 2 eða 3 daga í röð. Þörf er á ígræðslu sjálfgena (autologous) blóðmyndandi stofnfrumna eftir skammta sem eru stærri en 140 mg/m² líkamsyfirborðs.

Illkynja blóðsjúkdómar fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna

Ráðlagður skammtur er 140 mg/m² sem eitt innrennsli á dag eða 70 mg/m² einu sinni á dag í tvo daga í röð.

Börn

Brátt eitilfrumu- og mergfrumuhvítblæði með stórum skammti

Skammtaáætlunin er eftirfarandi: einn skammtur á milli 100 og 200 mg/m² líkamsyfirborðs (u.þ.b. 2,5 til 5,0 mg/kg líkamsþyngdar). Skammtinum má skipta jafnt yfir 2 eða 3 daga í röð. Þörf er á ígræðslu sjálfgena blóðmyndandi stofnfrumna eftir skammta sem eru stærri en 140 mg/m² líkamsyfirborðs.

Taugakímsæxli hjá börnum

Ráðlagður skammtur til þess að tryggja svörun með hefðbundinni meðferð er einn stakur skammtur á milli 100 mg/m² og 240 mg/m² líkamsyfirborðs (stundum skipt jafnt yfir 3 daga í röð) ásamt ígræðslu sjálfgena blóðmyndandi stofnfrumna. Innrennslið er notað annaðhvort eitt sér eða samhliða geislameðferð og/eða öðrum frumudrepandi lyfjum.

Blóðsjúkdómar fyrir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna

Ráðlagður skammtur er eftirfarandi:

- illkynja blóðsjúkdómar: 140 mg/m² sem eitt innrennsli á dag;
- blóðsjúkdómar sem ekki eru illkynja: 140 mg/m² sem eitt innrennsli á dag eða 70 mg/m² einu sinni á dag, tvo daga í röð.

Fylgikvillar blóðsegareks

Veita skal fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun a.m.k. fyrstu 5 mánuði meðferðarinnar, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á segamyndun. Taka þarf ákvörðun um gjöf á fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun eftir ítarlegt mat á undirliggjandi áhættu hjá hverjum sjúklingi fyrir sig (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Mælt er með því að tryggja að sjúklingar fái nægan vökva og þvingaða þvagræsingu sem og fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum (bakteríu, sveppa og veiru) (sjá kafla 4.4).

Formeðferð með cyklófosfamíði virðist draga úr alvarleika skemmda í meltingarvegi af völdum meðferðar með stórum skömmtum af PHELINUN og frekari upplýsingar má finna í heimildum (sjá kafla 4.8).

Fyrirbyggjandi aðgerðir eins og gjöf sýklalyfja geta verið gagnlegar (sjá kafla 4.8).

Það er hægt að koma í veg fyrir hýsilsótt með fyrirbyggjandi ónæmisbælandi meðferð eftir ígræðslu á blóðmyndandi stofnfrumum (sjá kafla 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ráðlagður skammtur fyrir gjöf PHELINUN handa öldruðum liggur ekki fyrir.

Hinsvegar eru tíðir hefðbundnir skammtar af melfalani notaðir handa öldruðum.

Reynsla af notkun stórra skammta af melfalani hjá öldruðum er takmörkuð. Því skal tryggja að færni og líffærastarfsemi sé fullnægjandi áður en öldruðum eru gefnir stórir skammtar af melfalani.

Skert nýrnastarfsemi

Aðlaga skal skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Úthreinsun melfalan getur verið minnkuð við skerta nýrnastarfsemi, hún getur þó verið misjöfn.

Meðferð með stórum skömmtum af melfalani með söfnun blóðmyndandi stofnfrumna (haematopoietic stem cell rescue) hefur verið notuð með góðum árangri, jafnvel hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem háðir eru skiljun.

Til leiðbeiningar eru skammtar venjulega lækkaðir um 50% hjá sjúklingum á háskammta melfalan meðferð án söfnunar blóðmyndandi stofnfrumna hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatín úthreinsun 30 til 50 ml/mín). Ekki skal gefa sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi háskammta melfalan meðferð (fyrir ofan 140 mg/m²) án söfnunar blóðmyndandi stofnfrumna. Ef um er að ræða stóra skammta af melfalani í bláæð (100 til 240 mg/m² líkamsyfirborðs) veltur þörfin á skammtaminnkun á alvarleika skertu nýrnastarfseminnar, hvort blóðmyndandi stofnfrumurnar eru gefnar með innrennsli á ný og þörfinni fyrir meðferð. Gefa skal innrennsli með melfalani með söfnu blóðmyndandi stofnfrumna ef um er að ræða skammta sem eru hærri en 140 mg/m².

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi, en ekki liggja nægileg gögn fyrir hjá sjúklingum með vægt til mikið skerta lifrastarfsemi.

Blöndun á PHELINUN lausn

Ekki skal nota lyfið ef sýnilegar skemmdir eru fyrir hendi.

PHELINUN á að blanda við lægri hita en 25°C með því að leysa frostþurrkaða stofninn upp í 40 ml af leysi og hrista samstundis kröftuglega þar til fengist hefur tær lausn án sýnilegra agna. Aðeins má nota tærar lausnir sem eru lausir við agnir.

Ef þykknið er ekki gefið í tengi á innrennslislausn sem rennur hratt inn, verður að þynna blönduðu lausnina enn frekar fyrir lyfjagjöfina með viðeigandi magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að lokastyrkurinn verði á milli 0,45 og 4,0 mg/ml.

PHELINUN þykkni og lausn hafa takmarkaðan stöðugleika og þarf að blanda rétt fyrir notkun. Hámarkstíminn á milli blöndunar og þynningar lausnarinnar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og loka innrennslisins er 1 klukkustund og 30 mínútur.

PHELINUN er ekki samrýmanlegt innrennslislausnum sem innihalda glúkósa.

Aðeins er mælt með að nota natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn.

Ef sýnilegt grugg eða kristöllun myndast í blönduðu eða þynntu lausninni verður að farga blöndunni.

Lyfjagjöf

PHELINUN er einungis til notkunar í bláæð.

Hætta á að lyfið berist út fyrir æðina (extravasation) getur verið fyrir hendi þegar PHELINUN er gefið í útlæga bláæð. Í tilviki utanæðablæðingar skal stöðva gjöfina tafarlaust og gefa lyfið þess í stað um miðlægan bláæðarlegg.

Mælt er með því að PHELINUN þykkni (5 mg/ml) sé sprautað hægt inn í tengi á innrennslislausn sem rennur hratt inn.

Mælt er með því að gefa lausnina þynnta í gegnum miðlægan bláæðarlegg til þess að koma í veg fyrir að lyfið berist út fyrir æðina ef meðferð með stórum skammti af PHELINUN er gefin með eða án ígræðslu. Ef hæg inndæling á þykkninu (5 mg/ml) inn í innrennslislausn sem rennur hratt inn á ekki við, má gefa PHELINUN með því að þynna það enn frekar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og gefa það sem „hæg-rennandi“ lausn í innrennslispoka.

Stöðugleiki og niðurbrotshraði PHELINUN eykst hratt með auknu hitastigi þegar það er þynnt enn frekar í innrennslislausn.

Mælt er með því að gefa innrennslíð við hitastig sem er lægra en 25°C.

Förgun

Farga skal allri lausn sem ekki hefur verið notuð innan 1,5 klukkustundar samkvæmt stöðluðum leiðbeiningum um meðhöndlun og förgun frumudrepandi lyfja.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumudrepandi lyf.