

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PHELINUN 50 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione
PHELINUN 200 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PHELINUN 50 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di melfalan (sotto forma di melfalan cloridrato).

Dopo la ricostituzione con 10 ml di solvente, la concentrazione finale della soluzione è di 5 mg/ml.

Eccipienti con effetti noti

Una volta ricostituito, ogni flaconcino contiene 0,68 mmol (15,63 mg) di sodio, 400 mg di etanolo e 6,2 g di glicole propilenico.

PHELINUN 200 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 200 mg di melfalan (sotto forma di melfalan cloridrato).

Dopo la ricostituzione con 40 ml di solvente, la concentrazione finale della soluzione è di 5 mg/ml.

Eccipienti con effetti noti

Una volta ricostituito, ogni flaconcino contiene 2,72 mmol (62,52 mg) di sodio, 1,6 g di etanolo e 24,9 g di glicole propilenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Polvere: polvere o agglomerato liofilizzati di colore da bianco a giallo chiaro.

Solvente: soluzione liquida limpida e incolore.

Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 6,0 e 7,0 e l'osmolalità è di 75 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Una dose elevata di PHELINUN in monoterapia o in associazione ad altri medicinali citotossici e/o a irradiazione corporea totale è indicata nel trattamento di:

- mieloma multiplo,
- linfoma maligno (linfoma di Hodgkin o non-Hodgkin),
- leucemia linfoblastica e mieloblastica acuta,
- neuroblastoma infantile,

- cancro dell'ovaio,
- adenocarcinoma mammario.

PHELINUN in associazione ad altri medicinali citotossici è indicato come regime di condizionamento a intensità ridotta (RIC) prima di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allo-HSCT) in presenza di malattie ematologiche maligne negli adulti.

PHELINUN in associazione ad altri medicinali citotossici è indicato come regime di condizionamento prima di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche in presenza di malattie ematologiche nella popolazione pediatrica come:

- regime di condizionamento mieloablativo (MAC) in caso di malattie ematologiche maligne,
- regime di condizionamento a intensità ridotta in caso di malattie ematologiche non maligne.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di PHELINUN deve essere supervisionata da un medico esperto nell'uso di medicinali chemioterapici e nei regimi di condizionamento prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Posologia

Adulti

Mieloma multiplo, linfoma maligno (linfoma di Hodgkin o non-Hodgkin), leucemia linfoblastica acuta e mieloblastica acuta (LLA e LMA), cancro dell'ovaio e adenocarcinoma mammario a dosi elevate
Il regime posologico è il seguente: una dose compresa tra 100 e 200 mg/m² di superficie corporea totale (approssimativamente 2,5-5,0 mg/kg di peso corporeo). La dose può essere suddivisa equamente su 2 o 3 giorni consecutivi. È necessario un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche in seguito a dosi superiori a 140 mg/m² di superficie corporea totale.

Malattie ematologiche maligne antecedenti a un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

La dose raccomandata è di 140 mg/m² in un'unica infusione giornaliera oppure 70 mg/m² una volta al giorno per due giorni consecutivi.

Popolazione pediatrica

Leucemia linfoblastica e mieloblastica acuta a dosi elevate

Il regime posologico è il seguente: una dose compresa tra 100 e 200 mg/m² di superficie corporea totale (approssimativamente 2,5-5,0 mg/kg di peso corporeo). La dose può essere suddivisa equamente su 2 o 3 giorni consecutivi. È necessario un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche in seguito a dosi superiori a 140 mg/m² di superficie corporea totale.

Neuroblastoma infantile

La dose raccomandata per consolidare una risposta ottenuta con un trattamento convenzionale è una dose singola compresa tra 100 mg/m² e 240 mg/m² di superficie corporea totale (talvolta suddivisa equamente su 3 giorni consecutivi) insieme a un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche. L'infusione viene utilizzata da sola o in associazione alla radioterapia e/o ad altri medicinali citotossici.

Malattie ematologiche antecedenti a un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

La dose raccomandata è la seguente:

- malattie ematologiche maligne: 140 mg/m² in un'unica infusione giornaliera;
- malattie ematologiche non maligne: 140 mg/m² in un'unica infusione giornaliera oppure 70 mg/m² una volta al giorno per due giorni consecutivi.

Complicazioni tromboemboliche

Occorre somministrare una profilassi antitrombotica almeno durante i primi 5 mesi di trattamento, in particolare ai pazienti che presentano un rischio maggiore di trombosi. La decisione di adottare misure profilattiche antitrombotiche deve essere presa dopo un'approfondita valutazione dei rischi sottostanti per il singolo paziente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Popolazioni speciali

Anziani

Non esistono raccomandazioni posologiche per la somministrazione di PHELINUN agli anziani. Tuttavia, dosi convenzionali di melfalan sono spesso somministrate agli anziani. L'esperienza nell'uso di melfalan a dosi elevate nei pazienti anziani è limitata. Occorre pertanto prendere in considerazione la possibilità di garantire un performance status e una funzionalità degli organi adeguati prima di utilizzare melfalan a dosi elevate nei pazienti anziani.

Compromissione renale

Nei pazienti affetti da compromissione renale è necessario modificare la posologia (vedere paragrafo 4.4).

La clearance di melfalan, sebbene variabile, può risultare ridotta in caso di funzionalità renale compromessa.

Melfalan a dosi elevate insieme a una terapia di salvataggio con cellule staminali ematopoietiche è stato utilizzato con successo anche in pazienti dipendenti da dialisi con insufficienza renale allo stadio terminale.

Indicativamente, per il trattamento con Melfalan a dosi elevate senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30-50 ml/min) è usuale una riduzione della dose del 50%. Melfalan a dosi elevate (a dosi superiori a 140 mg/m²) senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche non deve essere usato in pazienti con compromissione renale più grave.

Per dosi elevate endovenose di melfalan (100-240 mg/m² di superficie corporea totale), la necessità di ridurre la dose dipende dal grado di compromissione renale, dal fatto che le cellule staminali ematopoietiche vengano reinfuse e dalla necessità terapeutica. L'iniezione di melfalan deve essere somministrata con un salvataggio con cellule staminali ematopoietiche a dosi superiori a 140 mg/m².

Compromissione epatica

Non è richiesta una modifica al dosaggio per pazienti con lieve compromissione epatica e non ci sono sufficienti dati per i pazienti con moderata o severa compromissione epatica.

Modo di somministrazione

Si raccomanda di garantire ai pazienti un'adeguata idratazione e una diuresi forzata nonché la somministrazione profilattica di agenti antinfettivi (contro batteri, funghi o virus) (vedere paragrafo 4.4.).

Un pretrattamento a base di ciclofosfamide sembra ridurre la severità dei danni gastrointestinali indotti da PHELINUN a dosi elevate; è opportuno consultare la letteratura per i dettagli (vedere paragrafo 4.8.).

L'adozione di misure profilattiche, come la somministrazione di agenti antinfettivi, può rivelarsi utile (vedere paragrafo 4.8.).

È possibile prevenire la comparsa della GvHD utilizzando una terapia immunosoppressiva come profilassi dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 4.8.).

PHELINUN è esclusivamente per uso endovenoso.

Qualora PHELINUN venga somministrato per via endovenosa periferica, è possibile osservare un rischio di stravasamento. In caso di stravasamento, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta e deve essere utilizzato un catetere venoso centrale.

Nel caso venga somministrato a dosi elevate in presenza o meno di trapianto, si raccomanda la somministrazione sotto forma di diluizione mediante un catetere venoso centrale al fine di evitare uno stravasamento.

Si raccomanda di iniettare PHELINUN sotto forma di concentrato (5 mg/ml) lentamente nella porta di una soluzione per infusione rapida.

Se l'iniezione del concentrato (5 mg/ml) eseguita in modo lento in una soluzione per infusione rapida non è opportuna, PHELINUN può essere somministrato ulteriormente diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) come soluzione "lenta" in una sacca per infusione. Il tempo totale dalla preparazione della soluzione al completamento dell'infusione non deve superare 1 ora e 30 minuti. Quando ulteriormente diluito in una soluzione per infusione, la stabilità di PHELINUN si riduce e la velocità di degradazione aumenta rapidamente con l'aumento della temperatura.

Si raccomanda di lasciare che l'infusione fluisca a una temperatura inferiore ai 25 °C.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

La preparazione di soluzioni citotossiche iniettabili deve essere effettuata da operatori sanitari qualificati con conoscenza della manipolazione degli agenti alchilanti, in condizioni che garantiscano la protezione dell'ambiente e la sicurezza degli operatori sanitari.

Gli escrementi e il vomito devono essere trattati con cura. Il personale in gravidanza deve essere informato ed evitare di maneggiare PHELINUN.

Se PHELINUN dovesse venire accidentalmente a contatto con la pelle, è necessario lavare le parti interessate immediatamente e accuratamente con acqua e sapone.

In caso di contatto accidentale con gli occhi o le mucose, sciacquare con abbondante acqua.

Evitare l'inalazione del prodotto.

I residui del medicinale e tutti i materiali utilizzati per la ricostituzione e la somministrazione devono essere smaltiti secondo le procedure standard applicabili ai prodotti citotossici, nel dovuto rispetto della normativa locale vigente relativa allo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (solo per quanto riguarda il trattamento prima del trapianto autogeno di cellule staminali ematopoietiche) e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Melfalan può causare danni ai tessuti locali. In caso di stravasamento, non deve essere somministrato per iniezione diretta in una vena periferica (vedere paragrafo 4.2).

La malattia veno-occlusiva epatica è una complicazione importante che può manifestarsi durante il trattamento con melfalan.

Monitoraggio

Dal momento che melfalan è un potente agente mielosoppressivo, è essenziale che si presti particolare attenzione al monitoraggio dei valori dell'emocromo per evitare la possibilità di un'eccessiva

mielosoppressione e il rischio di un'aplasia midollare irreversibile o di un'insufficienza midollare irreversibile.

È possibile che la citopenia si aggravi dopo l'interruzione del trattamento. Quindi, al primo segno di un notevole calo anormale dei leucociti o di una grave trombocitopenia, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto.

PHELINUN deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che sono stati recentemente sottoposti a radioterapia o chemioterapia in considerazione di un'aumentata tossicità del midollo osseo.

Si raccomanda di garantire ai pazienti un'adeguata idratazione e una diuresi forzata nonché la somministrazione profilattica di agenti antinfettivi (contro batteri, funghi o virus). Se necessario, deve essere presa in considerazione la somministrazione di prodotti emoderivati.

Si raccomanda di monitorare lo stato generale e renale dei pazienti sottoposti a dosi elevate di PHELINUN.

L'incidenza di diarrea, vomito e stomatite si tramuta in tossicità dose-limitante nei pazienti sottoposti a dosi elevate di PHELINUN per via endovenosa in associazione a un trapianto autologo di midollo osseo. Un pretrattamento a base di ciclofosfamide sembra ridurre la severità dei danni gastrointestinali indotti da PHELINUN a dosi elevate; è opportuno consultare la letteratura per i dettagli.

Mutagenicità

Negli animali, melfalan è risultato mutageno e sono state osservate aberrazioni cromosomiche nei pazienti in trattamento con il medicinale.

Carcinogenicità

Leucemia mieloide acuta (LMA) e sindromi mielodisplastiche.

Melfalan è stato descritto come leucemogeno (leucemia acuta e sindromi mielodisplastiche). Vi sono state segnalazioni di casi di leucemia acuta verificatisi in seguito al trattamento con melfalan per malattie quali amiloide, melanoma maligno, mieloma multiplo, macroglobulinemia, sindrome da agglutinina fredda e cancro dell'ovaio.

Il rischio leucemogeno deve essere valutato in rapporto al potenziale beneficio terapeutico quando si prende in considerazione l'uso di melfalan, in particolare se usato in associazione a talidomide o lenalidomide e prednisone, in quanto è stato accertato che queste combinazioni aumentano tale rischio. Prima, durante e dopo il trattamento il medico deve esaminare i pazienti con i consueti controlli per individuare precocemente un cancro e, se necessario, iniziare il trattamento.

Tumori solidi

L'uso di agenti alchilanti è stato collegato allo sviluppo di una seconda malignità primitiva (*second primary malignancy*, SPM). In particolare l'uso di melfalan in associazione a lenalidomide e prednisone, e in misura minore in associazione a talidomide e prednisone, è stato collegato a una maggiore possibilità di SPM solidi per i pazienti anziani affetti da mieloma multiplo di nuova diagnosi.

Complicazioni tromboemboliche

L'uso di melfalan in associazione a lenalidomide e prednisone o talidomide o desametasone è stato collegato a un aumento del rischio di complicazioni tromboemboliche.

In particolare nei pazienti con maggiori fattori di rischio di trombosi, è necessario prendere in considerazione misure profilattiche antitrombotiche (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

In caso di comparsa di complicazioni tromboemboliche nel paziente, il trattamento deve essere interrotto e deve essere iniziata la terapia anticoagulante standard. Quando il paziente si stabilizza a seguito della terapia anticoagulante e le complicazioni dell'episodio tromboembolico sono sotto controllo, melfalan può essere usato in associazione a lenalidomide e prednisone, o talidomide e prednisone, oppure desametasone può essere riportato alla dose originale in funzione della valutazione dei rischi e dei benefici. Il paziente deve continuare la terapia anticoagulante durante il trattamento con melfalan.

Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale devono essere attentamente monitorati dal momento che possono presentare una marcata mielosoppressione.

La clearance di melfalan può essere ridotta nei pazienti con compromissione renale che possono anche presentare soppressione del midollo uremico. Può pertanto rendersi necessaria una riduzione della dose e questi pazienti devono essere attentamente controllati (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di melfalan seguito da allo-HSCT nei bambini di età inferiore ai 2 anni affetti da LMA non sono state stabilite, in quanto i dati relativi alla sicurezza e alla sopravvivenza globale (OS) non sono riportati separatamente per questa categoria di età (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di melfalan nell'ambito del regime di condizionamento antecedente ad allo-HSCT nei bambini di età inferiore ai 2 anni affetti da LLA non sono state stabilite.

Melfalan non deve essere usato negli adolescenti di età superiore ai 12 anni affetti da LMA come regime di condizionamento seguito da allo-HSCT a causa di un aumento del tasso di mortalità correlato al trapianto (vedere paragrafo 5.1).

Eccipienti con effetti noti

Etanolo

PHELINUN 50 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 0,4 g di alcol (etanolo) in ogni flaconcino di solvente, che è equivalente a 42 mg/ml (0,42 % peso/volume). La quantità in 10 ml di questo medicinale equivale a 10 ml di birra o 4 ml di vino.

PHELINUN 200 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 1,6 g di alcol (etanolo) in ogni flaconcino di solvente, che è equivalente a 42 mg/ml (0,42 % peso/volume). La quantità in 40 ml di questo medicinale equivale a 40 ml di birra o 17 ml di vino.

Per confronto, per un adulto che beve un bicchiere di vino o 500 ml di birra, la concentrazione di alcol nel sangue (BAC) è probabile che sia di circa 50 mg/100 ml.

La co-somministrazione con medicinali contenenti glicole propilenico o etanolo può portare all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi, in particolare nei bambini con attività metabolica bassa o immatura.

Adulti

Una dose di 200 mg/m² di questo medicinale somministrata a un adulto di peso pari a 70 kg comporterebbe un'esposizione a 40 mg/kg di etanolo, che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue di circa 6,67 mg/100 ml.

La quantità di alcol contenuta in questo medicinale non è tale da avere effetti negli adulti.

Bambini e adolescenti

Una dose di 240 mg/m² di questo medicinale somministrata a un bambino di 8 anni di peso pari a 30 kg comporterebbe un'esposizione a 76,8 mg/kg di etanolo, che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue di circa 12,8 mg/100 ml.

Una dose di 240 mg/m² di questo medicinale somministrata a un adolescente di 12 anni di peso pari a 40 kg comporterebbe un'esposizione a 110 mg/kg di etanolo, che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue di circa 18,3 mg/100 ml.

L'alcol contenuto in questa formulazione può avere effetti su bambini e adolescenti, tra cui sonnolenza e alterazioni comportamentali. Inoltre, può influire sulla capacità di concentrazione e di partecipazione ad attività fisiche.

La somministrazione deve essere valutata attentamente nei bambini, negli adolescenti e nei gruppi a rischio elevato, tra cui i pazienti con malattie epatiche o epilessia.

Glicole propilenico

PHELINUN 50 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 6,2 g di glicole propilenico per ogni 10 ml di solvente, equivalente a 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 24,9 g di glicole propilenico per ogni 40 ml di solvente, equivalente a 0,62 g/ml.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi, come etanolo, può provocare gravi effetti avversi nei bambini di età inferiore ai 5 anni.

Sebbene glicole propilenico non abbia mostrato effetti tossici sulla riproduzione e sullo sviluppo negli animali o nell'uomo, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Di conseguenza, la somministrazione di glicole propilenico a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.

Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con compromissione renale o epatica, in quanto sono stati segnalati vari eventi avversi attribuiti al glicole propilenico, quali disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), insufficienza renale acuta e disfunzione epatica.

Con dosi elevate o un uso prolungato di glicole propilenico sono stati segnalati vari eventi avversi, quali iperosmolarità, acidosi lattica; disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), insufficienza renale acuta; cardiotoxicità (aritmia, ipotensione); disturbi del sistema nervoso centrale (depressione, coma, crisi convulsive); depressione respiratoria, dispnea; disfunzione epatica; reazione emolitica (emolisi intravascolare) ed emoglobinuria; disfunzione multiorgano.

Gli eventi avversi solitamente svaniscono a seguito della sospensione del glicole propilenico e, nei casi più gravi, in seguito a emodialisi.

È necessario un monitoraggio clinico.

Sodio

PHELINUN 50 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

PHELINUN 200 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 62,52 mg di sodio per flaconcino, equivalenti al 3 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, pari a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Acido nalidixico

Nei bambini, la somministrazione di PHELINUN per via endovenosa a dosi elevate insieme all'acido nalidixico ha provocato enterocolite emorragica con esito fatale. L'uso di melfalan in associazione con acido nalidixico deve essere evitato.

Busulfan

Nella popolazione pediatrica, in riferimento al regime busulfan-melfalan, è stato segnalato che la somministrazione di melfalan a meno di 24 ore dall'ultima somministrazione orale di busulfan può influire sullo sviluppo di tossicità.

Ciclosporina

È stata segnalata una funzionalità renale compromessa nei pazienti con trapianto di midollo osseo sottoposti a precondizionamento con melfalan per via endovenosa a dosi elevate e a cui successivamente è stata somministrata ciclosporina per prevenire la malattia del trapianto contro l'ospite.

Vaccini vivi attenuati

È stato descritto un rischio di malattia generica che può comportare un esito fatale. Questo rischio è maggiore nei pazienti che sono già immunosoppressi dalla loro malattia preesistente. È opportuno utilizzare un vaccino inattivato, qualora esista (poliomielite).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione per gli uomini e le donne

Come per tutti i trattamenti citotossici, i pazienti di sesso maschile e femminile a cui è somministrato melfalan devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci e affidabili fino a sei mesi dopo la cessazione del trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di melfalan in donne in gravidanza non esistono o sono disponibili in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per l'uomo non è noto, ma a causa delle proprietà mutagene e della somiglianza strutturale di melfalan con i composti teratogeni noti, è possibile che melfalan possa generare malformazioni congenite nella prole dei pazienti trattati.

L'uso di melfalan come trattamento antitumorale in gravidanza deve essere evitato ove possibile, in particolare durante il primo trimestre. In ogni caso, occorre valutare se il beneficio del trattamento sia superiore al rischio potenziale per il feto.

L'HSCT è controindicato nelle donne in gravidanza. Pertanto, melfalan è controindicato durante la gravidanza per questa indicazione (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se melfalan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. A causa delle relative proprietà mutagene, melfalan è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Nelle donne in premenopausa, melfalan causa una soppressione della funzione ovarica con conseguente amenorrea per un numero significativo di pazienti.

È stato dimostrato da studi su animali che melfalan può avere effetti avversi sulla spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, è possibile che melfalan possa causare sterilità temporanea o permanente nei pazienti di sesso maschile. Si consiglia la crioconservazione del liquido seminale prima del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Melfalan altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. È probabile che determinate reazioni avverse di melfalan, come nausea e vomito, possano alterare questa capacità. Questo medicinale contiene inoltre alcol, che può avere effetti su bambini e adolescenti (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state tossicità ematologiche e gastrointestinali e disturbi del sistema immunitario, considerati come conseguenze previste della mielosoppressione. Le infezioni e la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) acuta e cronica sono state segnalate come le principali cause di morbidità e mortalità nell'ambito degli allo-HSCT. Inoltre, sono stati segnalati comunemente: insufficienza midollare, stomatite, infiammazione della mucosa, emorragia gastrointestinale, diarrea, nausea, vomito, amenorrea, disturbi ovarici e menopausa precoce.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state individuate mediante le informazioni incluse in altri prodotti contenenti melfalan, la selezione della letteratura pubblicata e la banca dati europea EudraVigilance relativa all'uso di melfalan nel contesto dei regimi di associazione nell'ambito degli allo-HSCT. Ad eccezione della sindrome di Stevens-Johnson e della necrolisi epidermica tossica individuate in un solo paziente, le reazioni avverse segnalate su almeno due pazienti sono state riportate nella tabella sottostante.

Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione
	Non comune	Shock settico
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)	Non comune	Seconda malignità primitiva, leucemia mieloide acuta secondaria, sindrome mielodisplastica
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Mielosoppressione che determina neutropenia, Trombocitopenia, Anemia
	Non comune	Microangiopatia trombotica
	Raro	Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Molto comune	Malattia del trapianto contro l'ospite acuta, Malattia del trapianto contro l'ospite cronica
	Raro	Ipersensibilità (orticaria,

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
		edema, eruzioni cutanee e shock anafilattico)
	Non nota	Linfoistiocitosi emofagocitica
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Emorragia intracranica
Patologie cardiache	Raro	Arresto cardiaco
	Non nota	Insufficienza cardiaca, Cardiomiopatia, Versamento pericardico
Patologie vascolari	Non nota	Emorragia, Trombosi venosa profonda ed Embolia polmonare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia polmonare interstiziale, Fibrosi polmonare, Sindrome della polmonite idiopatica, Emorragia polmonare, Insufficienza respiratoria, Sindrome da distress respiratorio acuto, Polmonite
	Non nota	Ipertensione polmonare
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, Nausea, Vomito, Stomatite, Emorragia gastrointestinale
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatotossicità, Malattia veno-occlusiva epatica
	Raro	Prova di funzionalità epatica anormale, Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Alopecia in seguito a dosi elevate
	Comune	Alopecia in seguito a dosi convenzionali
	Non comune	Eruzione cutanea maculo-papulare, alopecia
	Raro	Prurito
	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica
Patologie renali e urinarie	Non comune	Lesione traumatica renale acuta, Insufficienza renale
	Non nota	Cistite emorragica, Sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Amenorrea, Insufficienza ovarica, Disturbo ovarico, Menopausa precoce, Azoospermia

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Inflammatione della mucosa, Sindrome da disfunzione multiorgano, Piressia
	Non comune	Sensazione di calore, Parestesia
Esami diagnostici	Non nota	Creatinina ematica aumentata

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Le infezioni e la GvHD, sebbene non direttamente correlate a melfalan, sono state le principali cause di morbidità e mortalità, soprattutto nell'ambito dei trapianti allogenici.

Infezioni ed infestazioni

Tutti i pazienti della popolazione bersaglio sono a rischio di infezioni a causa del loro stato di immunodeficienza. Esiste la possibilità che la mielosoppressione e gli effetti immunosoppressivi indotti da melfalan facilitino lo sviluppo di infezioni con eventuale esito fatale nelle manifestazioni più gravi. L'adozione di misure profilattiche, come la somministrazione di agenti antinfettivi, può rivelarsi utile.

Malattia del trapianto contro l'ospite

La malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) è una complicazione molto comune nell'ambito degli allo-HSCT. Fino al 60 % dei pazienti sviluppa una GvHD acuta e/o cronica. La severità della GvHD può variare da lieve a fatale nelle manifestazioni più severe della malattia. È possibile prevenire la comparsa della GvHD utilizzando una terapia immunosoppressiva come profilassi dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Popolazione pediatrica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Sulla base dei rapporti sulla sicurezza individuati nella letteratura, la popolazione pediatrica risulta più suscettibile a sviluppare complicazioni respiratorie rispetto agli adulti. Nello specifico, le complicazioni respiratorie fatali sono state segnalate in maggior numero nei lattanti sotto i 2 anni rispetto ai bambini e agli adolescenti.

Patologie gastrointestinali

Sulla base dei rapporti sulla sicurezza individuati nella letteratura, la popolazione pediatrica risulta più suscettibile a sviluppare complicazioni gastrointestinali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Gli effetti gastrointestinali, compresi nausea e vomito, sono i segni più probabili di sovradosaggio acuto per via endovenosa. Possono verificarsi anche danni alla mucosa gastrointestinale. In seguito a un sovradosaggio per via endovenosa è stata segnalata diarrea, a volte emorragica. Il principale effetto tossico è la soppressione del midollo osseo, con conseguenti anemia, neutropenia e trombocitopenia.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico. È opportuno monitorare attentamente l'emogramma per almeno quattro settimane in seguito a un sovradosaggio, fino a quando non vi siano prove di ristabilimento. Il trattamento deve essere sintomatico: trasfusione di sangue, terapia antibiotica e fattori di crescita ematopoietici, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, analoghi della mostarda azotata, codice ATC: L01AA03.

Meccanismo d'azione

Melfalan è un agente alchilante bifunzionale che impedisce la separazione e la replicazione del DNA. La formazione di composti intermedi contenenti carbonio da ciascuno dei due gruppi bis-2-cloroetilici consente l'alchilazione attraverso un legame covalente con l'azoto 7 della guanina nel DNA, formando legami crociati tra i due filamenti di DNA e impedendo quindi la replicazione cellulare.

Efficacia e sicurezza clinica

La documentazione sull'efficacia e sulla sicurezza di PHELINUN in associazione ad altri medicinali citotossici deriva dalla revisione della letteratura. In totale, gli studi riportano risultati di efficacia per 3 096 pazienti, di cui 607 provenienti dagli studi che riportano risultati esclusivamente nella popolazione pediatrica (di età inferiore ai 18 anni). Gli endpoint di questi studi sono stati la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da malattia (DFS), la sopravvivenza libera da eventi (EFS) e la mortalità non da recidiva (NRM). I risultati degli studi clinici pubblicati a sostegno dell'efficacia di melfalan sono riassunti qui di seguito suddivisi tra popolazione adulta e pediatrica.

Adulti

Baron et al., 2015

Questo studio retrospettivo, eseguito dal gruppo di lavoro sulla leucemia acuta dello *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, ha confrontato i risultati di una coorte di 394 pazienti affetti da LMA sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche di un fratello dopo fludarabina-busulfan (n = 218) o fludarabina-melfalan (n = 176). La dose di busulfan variava da 7,1 a 8,9 mg/kg [per via orale] o da 6,0 a 6,9 mg/kg [per via endovenosa]; la dose di melfalan variava da 130 a 150 mg/m². Entrambe sono considerati RIC.

È stata registrata una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva a 2 anni per fludarabina-melfalan (FM) rispetto a fludarabina-busulfan (FB) nei pazienti affetti da LMA (FM 20 %, FB 30 %; p = 0,007), che è stata confermata nell'analisi multivariata (HR 0,5; IC al 95 % 0,3-0,8; p = 0,01).

Kawamura et al., 2017

Questo studio retrospettivo eseguito in Giappone ha confrontato i risultati dei trapianti in pazienti di età pari o superiore ai 50 anni affetti da LMA, LLA o MDS dopo fludarabina con melfalan (140 mg/m² ev) (FM, n = 423), fludarabina con dosi intermedie di busulfan (6,4 mg/kg ev) (FB2, n = 463) e fludarabina con dosi più elevate di busulfan (12,8 mg/kg ev) (FB4, n = 721). FM e FB2 sono considerati regimi RIC e FB4 è considerato un regime MAC. Si è registrata una riduzione

statisticamente significativa del rischio di recidiva a 3 anni per fludarabina-melfalan rispetto alla dose intermedia di fludarabina-busulfan (FB2) nei pazienti affetti da LMA/LLA/MDS (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; $p = 0,0027$), che è stata confermata nell'analisi multivariata (HR 0,56; IC al 95 % 0,42-0,74; $p < 0,001$).

Eom et al., 2013

Questo studio caso-controllo, eseguito in Corea del Sud in pazienti ad alto rischio affetti da LLA in prima o seconda remissione completa, ha confrontato i risultati in seguito a un allo-HSCT con RIC (melfalan 140 mg/m² e fludarabina 150 mg/m²; $n = 60$) o con MAC (TBI 13,2 Gy + ciclofosfamide 120 mg/kg; $n = 120$). Il tasso di OS a 5 anni per fludarabina-melfalan è risultato pari al 54,5 %. Non è stata registrata alcuna differenza statisticamente significativa nel tasso di OS a 5 anni per fludarabina-melfalan rispetto a TBI-ciclofosfamide nei pazienti ad alto rischio affetti da LLA, nonostante i pazienti sottoposti a RIC fossero più anziani o presentassero altre comorbidità e quindi non risultassero idonei al condizionamento mieloablativo.

Popolazione pediatrica

Malattie ematologiche maligne

Tre studi retrospettivi hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia di PHELINUN in associazione ad altri medicinali citotossici prima di un allo-HSCT nella popolazione pediatrica affetta da malattie ematologiche maligne, tra cui LMA e MDS.

Lucchini et al. 2017

Questo studio retrospettivo, eseguito dal gruppo di lavoro sulla leucemia acuta dello *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, ha confrontato i risultati di bambini e adolescenti di età compresa tra > 2 e < 18 anni sottoposti a un primo allo-HSCT di un fratello compatibile o di un donatore non familiare per LMA in CR1 in seguito a busulfan-ciclofosfamide-melfalan (140 mg/m²) ($n = 133$), busulfan-ciclofosfamide ($n = 389$) o TBI-ciclofosfamide ($n = 109$). Sono tutti considerati MAC.

Si è registrata una riduzione statisticamente significativa del tasso di recidiva a 5 anni per busulfan-ciclofosfamide-melfalan (BuCyMel) rispetto a TBI-ciclofosfamide (TBICy) e a busulfan-ciclofosfamide (BuCy): (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %; $p < 0,01$) confermata nell'analisi multivariata (OR 0,44; IC al 95 % 0,25-0,80; $p < 0,01$).

Il tasso di OS e il tasso di NRM a 5 anni in riferimento al regime BuCyMel sono stati del 76,6 % e del 10,8 %, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi del tasso di OS o di NRM a 5 anni nell'analisi multivariata.

Locatelli et al., 2015

Questo studio retrospettivo, eseguito dal gruppo AIEOP, ha analizzato i risultati di 143 bambini, tra cui 39 pazienti di età compresa tra 0 e 1 anno e 17 tra 1 e 2 anni, sottoposti a un allo-HSCT per il consolidamento della remissione dopo il raggiungimento di CR1 nella LMA. Il regime di condizionamento consisteva di busulfan, ciclofosfamide e melfalan (140 mg/m²).

In un'analisi di sottogruppo di diverse categorie di età (< 1 anno, 1-2 anni, 2-10 anni, > 10 anni) non si è registrata alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza libera da malattia a 8 anni. Non è stata riportata l'analisi dell'associazione dell'età e degli endpoint OS e TRM.

Strahm et al., 2011

Questo studio retrospettivo, eseguito dal gruppo di lavoro europeo sulla MDS nell'infanzia, ha analizzato 97 bambini affetti da MDS trattati con un allo-HSCT in seguito a induzione da parte di BuCyMel (dose singola di melfalan 140 mg/m²). A 5 anni il tasso di OS è stato del 63 %, il tasso di EFS del 59 % e il tasso di ricaduta del 21 %.

Lo studio di Lucchini et al., 2017 non ha incluso i bambini di età inferiore ai due anni e lo studio di Locatelli et al., 2015 non ha riportato l'OS, i dati sulla sicurezza e la TRM separatamente per questa categoria di età. Inoltre, nello studio di Sauer et al., 2019, che valuta il regime BuCyMel nei bambini affetti da LMA, la TRM è correlata all'età con un tasso del 9 % nei bambini di età inferiore ai 12 anni e del 31 % nei bambini più grandi e negli adolescenti. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia nei bambini

di età superiore a 2 anni affetti da LMA non sono state stabilite e melfalan non deve essere usato nei bambini di età superiore a 12 anni affetti da LMA (vedere paragrafo 4.4).

Malattie ematologiche non maligne

Dieci studi hanno esaminato la sicurezza e l'efficacia di PHELINUN in associazione ad altri medicinali citotossici prima di un allo-HSCT su un totale di 504 pazienti, compresa la popolazione pediatrica (fascia di età dai 2 mesi ai 18 anni) con malattie ematologiche non maligne, tra cui talassemia, anemia a cellule falciformi, linfocitocitosi emofagocitica (HLH) e malattia linfoproliferativa legata all'X, immunodeficienza combinata e immunodeficienza comune variabile, immunodeficienza combinata grave (SCID), disturbi di insufficienza midollare non da anemia di Fanconi e disturbi metabolici.

La maggior parte degli studi ha utilizzato un regime RIC di alemtuzumab, fludarabina e melfalan 140 mg/m². Lo studio più vasto è stato eseguito da Marsh et al. 2015.

Marsh et al. 2015

In questo studio retrospettivo su allo-HSCT in presenza di malattie ematologiche non maligne, a 210 bambini e adolescenti è stato somministrato un regime RIC di alemtuzumab, fludarabina e melfalan 140 mg/m². La OS segnalata a 1 anno è stata del 78 % e a 3 anni del 69 %. L'EFS a tre anni è stata pari all'84 % per i pazienti che si sono sottoposti a trapianto da un donatore familiare HLA-compatibile rispetto al 64 %, 57 % e 14 % per i pazienti che si sono sottoposti a trapianto da, rispettivamente, un donatore non familiare compatibile, un donatore non compatibile per 1 allele oppure un donatore non compatibile per 2 alleli ($P < .001$). Per il 5 % dei pazienti è stato necessario un ulteriore trapianto a causa della perdita dell'innesto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di melfalan per via orale è estremamente variabile sia per quanto riguarda il tempo di prima comparsa del medicinale nel plasma per quanto riguarda la concentrazione di picco nel plasma. Negli studi di biodisponibilità assoluta di melfalan, la media della biodisponibilità assoluta variava dal 56 all'85 %.

La somministrazione per via endovenosa può essere utilizzata per evitare la variabilità dell'assorbimento associata a un trattamento mieloablativo.

Distribuzione

Melfalan viene distribuito nella maggior parte dei tessuti dell'organismo. È moderatamente legato alle proteine plasmatiche con un legame riferito che oscilla dal 69 % al 78 %. È dimostrato che il legame con le proteine plasmatiche è lineare nell'intervallo delle concentrazioni plasmatiche solitamente raggiunte nella terapia a dosi standard, ma che tale legame può diventare dipendente dalla concentrazione alle concentrazioni osservate nella terapia a dosi elevate. L'albumina sierica è la principale proteina legante, che rappresenta circa il 55-60 % del legame, mentre il 20 % è legato all' α_1 -glicoproteina acida. Inoltre, studi sui legami di melfalan hanno rivelato l'esistenza di un componente irreversibile attribuibile alla reazione di alchilazione con le proteine plasmatiche.

In 28 pazienti con vari tumori maligni ai quali erano state somministrate dosi comprese tra 70 e 200 mg/m² di superficie corporea totale sotto forma di infusione della durata di 2-20 minuti, i volumi medi di distribuzione allo stato stazionario e nel compartimento centrale erano, rispettivamente, $40,2 \pm 18,3$ litri e $18,2 \pm 11,7$ litri.

Melfalan mostra una limitata penetrazione della barriera ematoencefalica. Numerosi ricercatori hanno esaminato campioni del liquido cerebrospinale e non hanno riscontrato medicinale in quantità misurabile. In un unico studio a dosi elevate su bambini sono state osservate basse concentrazioni di liquido cerebrospinale (circa il 10 % di quanto contenuto nel plasma).

Biotrasformazione

Nell'uomo la via metabolica più importante è l'idrolisi chimica di melfalan a monoidrossimelfalan e diidrossimelfalan. Questi metaboliti sono inattivi.

I dati *in vivo* e *in vitro* suggeriscono che l'emivita del medicinale nell'uomo è determinata principalmente dalla degradazione spontanea piuttosto che dal metabolismo enzimatico.

Eliminazione

In 15 bambini e 11 adulti ai quali sono state somministrate dosi elevate di melfalan per via endovenosa (140 mg/m² di superficie corporea totale) con diuresi forzata, l'emivita media iniziale e terminale sono risultate rispettivamente di $6,5 \pm 3,6$ min e $41,4 \pm 16,5$ min. L'emivita media iniziale e terminale rispettivamente di $8,8 \pm 6,6$ min e $73,1 \pm 45,9$ min sono state registrate in 28 pazienti con vari tumori maligni ai quali erano state somministrate dosi comprese tra 70 e 200 mg/m² di superficie corporea totale sotto forma di infusione della durata di 2-20 min. La clearance media è stata di $564,6 \pm 159,1$ ml/min.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In presenza di compromissione renale, la clearance di melfalan può risultare ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Anziani

Non è stata evidenziata alcuna correlazione tra l'età e la clearance di melfalan o l'emivita terminale di eliminazione di melfalan (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Mutagenicità

Melfalan si è rivelato mutageno in *Salmonella typhimurium*. Melfalan ha provocato aberrazioni cromosomiche *in vitro* (cellule di mammifero) e *in vivo* (roditori).

Le informazioni cliniche sulla potenziale tossicità di melfalan sono riportate nei paragrafi 4.4 e 4.6.

Carcinogenicità

È stato segnalato che melfalan, al pari di altri agenti alchilanti, è leucemogeno. Vi sono state segnalazioni di casi di leucemia acuta verificatesi in seguito al trattamento con melfalan per malattie quali amiloide, melanoma maligno, mieloma multiplo, macroglobulinemia, sindrome da agglutinina fredda e cancro dell'ovaio.

Il potenziale beneficio terapeutico quando si prende in considerazione l'uso di melfalan deve essere valutato in rapporto al rischio che può verificarsi.

Tossicità riproduttiva e fertilità

Negli studi di tossicità riproduttiva sui ratti, melfalan è risultato teratogeno in seguito a esposizione a una dose singola. Negli studi di tossicità riproduttiva a dosi ripetute, melfalan è risultato tossico sulla madre e ha generato malformazioni congenite.

Una dose singola di melfalan nei topi maschi ha generato citotossicità e aberrazioni cromosomiche nelle cellule spermatiche. Nei topi femmina è stata osservata una riduzione del numero di piccoli per figliata. Successivamente al miglioramento, nel tempo si è ridotto anche il numero di piccoli per figliata, fatto che è stato correlato a una riduzione del numero di follicoli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Acido cloridrico (per la regolazione del pH) (E507)
Povidone (E1201)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili
Glicole propilenico (E1520)
Etanolo
Citrato di sodio (E331)

6.2 Incompatibilità

PHELINUN non è compatibile con le soluzioni per infusione contenenti glucosio.
È raccomandato l'utilizzo esclusivamente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %).

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

PHELINUN 50 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino integro
3 anni.

PHELINUN 200 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino integro
3 anni.

Dopo la ricostituzione e la diluizione

Dopo la ricostituzione e la diluizione, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 1 ora e 30 minuti a 25 °C. Pertanto, il tempo totale dalla ricostituzione e diluizione al completamento dell'infusione non deve superare 1 ora e 30 minuti.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. In caso contrario, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni prima dell'uso.

La soluzione ricostituita non deve essere tenuta in frigorifero, in quanto ne provoca la precipitazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare.
Tenere i flaconcini nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere

Flaconcino in vetro di tipo I chiuso con un tappo in gomma rivestito di clorobutile e sigillato da una capsula a scatto in alluminio.

Solvente

Flaconcino in vetro di tipo I chiuso con un tappo in gomma rivestito di clorobutile e sigillato da una capsula a scatto in alluminio.

Confezione: un flaconcino contenente 50 mg o 200 mg di melfalan e un flaconcino contenente 10 ml o 40 ml di solvente.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della soluzione di PHELINUN

La polvere deve essere ricostituita immediatamente dopo l'apertura del flaconcino. PHELINUN deve essere preparato a una temperatura inferiore a 25 °C, ricostituendo la polvere liofilizzata con 10 ml o 40 ml di solvente e agitando immediatamente con forza fino a ottenere una soluzione limpida, priva di particelle visibili. Utilizzare esclusivamente soluzioni limpide e prive di particelle.

A meno che il concentrato sia somministrato in una soluzione per infusione rapida tramite porta di iniezione, la soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita prima della somministrazione con un volume adeguato di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) al fine di ottenere una concentrazione finale compresa tra 0,45 e 4,0 mg/ml.

Il concentrato e la soluzione di PHELINUN hanno una stabilità limitata e devono essere preparati immediatamente prima dell'uso.

Il tempo massimo tra la ricostituzione e la diluizione della soluzione in una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) e il termine dell'infusione è pari a 1 ora e 30 minuti.

Manipolazione e smaltimento

PHELINUN deve essere preparato per l'uso in un'area di preparazione dedicata. Gli operatori sanitari devono disporre di un'attrezzatura adeguata, che comprenda indumenti a maniche lunghe, protezioni per il viso, cappucci di protezione, occhiali di sicurezza, guanti sterili monouso, teli di protezione per i piani di lavoro, contenitori e sacchetti per la raccolta dei rifiuti. Ogni contenitore rotto deve essere trattato con le stesse precauzioni e considerato come rifiuto contaminato. Gli operatori sanitari o il personale medico devono seguire le procedure per la manipolazione sicura e lo smaltimento degli agenti antineoplastici, che devono essere conformi alle attuali raccomandazioni per i medicinali citotossici (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italia
tel: + 39 0240700445
e-mail: adienne@adienne.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1487/001

EU/1/20/1487/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2020

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola di cartone esterna

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PHELINUN 50 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione
melfalan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 50 mg di melfalan (sotto forma di melfalan cloridrato).
Dopo la ricostituzione con 10 ml di solvente, la concentrazione finale della soluzione è di 5 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:

Polvere: acido cloridrico e povidone

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili, glicole propilenico, etanolo e citrato di sodio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino di polvere da 50 mg
Un flaconcino di solvente da 10 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione/diluizione: utilizzare immediatamente il prodotto.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare.

Tenere i flaconcini nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1487/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino di polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

PHELINUN 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

melfalan

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg

6. ALTRO

Citotossico

ADIENNE S.r.l. S.U.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino di solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per PHELINUN 50 mg

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente per soluzione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 ml

6. ALTRO

ADIENNE S.r.l. S.U.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola di cartone esterna

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PHELINUN 200 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

melfalan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 200 mg di melfalan (sotto forma di melfalan cloridrato).

Dopo la ricostituzione con 40 ml di solvente, la concentrazione finale della soluzione è di 5 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:

Polvere: acido cloridrico e povidone

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili, glicole propilenico, etanolo e citrato di sodio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino di polvere da 200 mg

Un flaconcino di solvente da 40 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione/diluizione: utilizzare immediatamente il prodotto.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare.

Tenere i flaconcini nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1487/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flaconcino di polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PHELINUN 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

melfalan

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 200 mg di melfalan (sotto forma di melfalan cloridrato).

Dopo la ricostituzione con 40 ml di solvente, la concentrazione finale della soluzione è di 5 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido cloridrico e povidone. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino di polvere da 200 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione/diluizione: utilizzare immediatamente il prodotto.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1487/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino di solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per PHELINUN 200 mg

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente per soluzione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

40 ml

6. ALTRO

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

PHELINUN 50 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione melfalan

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è PHELINUN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato PHELINUN
3. Come usare PHELINUN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PHELINUN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è PHELINUN e a cosa serve

PHELINUN contiene il principio attivo denominato melfalan che appartiene a un gruppo di medicinali definiti citotossici (chiamati anche chemioterapici) e agisce riducendo il numero di determinate cellule.

PHELINUN può essere usato da solo o in associazione ad altri medicinali o con irradiazione corporea totale per il trattamento di:

- diversi tipi di cancro del midollo osseo: mieloma multiplo, leucemia linfoblastica acuta (detta anche leucemia linfocitica acuta, LLA) e leucemia mieloide acuta (LMA);
- linfoma maligno (linfoma di Hodgkin e linfoma non-Hodgkin), un cancro che colpisce alcuni tipi di globuli bianchi chiamati linfociti (cellule che combattono le infezioni);
- neuroblastoma, un tipo di cancro che si sviluppa da cellule nervose anomale all'interno dell'organismo;
- cancro dell'ovaio in fase avanzata;
- cancro della mammella in fase avanzata.

PHELINUN è anche usato, in associazione ad altri medicinali citotossici, come medicinale preparatorio prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche per il trattamento del cancro del sangue negli adulti nonché del cancro e di malattie del sangue non cancerogene nella popolazione pediatrica.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato PHELINUN

In caso di dubbi, non esiti a chiedere consiglio al medico.

Non le deve essere somministrato PHELINUN

- se è allergico a melfalan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in corso una gravidanza (solo per quanto riguarda il trattamento prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche) o se sta allattando con latte materno (vedere paragrafo 2 "Gravidanza, allattamento e fertilità").

Avvertenze e precauzioni

Se sta per sottoporsi a un trattamento con melfalan, verrà effettuato un attento monitoraggio del sangue, in quanto questo medicinale è un potente citotossico che determina una forte diminuzione delle cellule del sangue.

Prima del trattamento con melfalan, informi il medico se una qualsiasi delle seguenti condizioni è valida per lei:

- se si è sottoposto/a di recente a radioterapia o a medicinali antitumorali, dato che spesso diminuiscono i livelli di cellule ematiche;
- se manifesta segni di infezione (febbre, brividi, ecc.). In caso di trattamento con melfalan, il medico può prescrivere medicinali come antibiotici, antimicotici o antivirali per prevenire le infezioni. Il medico può anche prendere in considerazione la possibilità di somministrarle prodotti emoderivati (ad esempio, globuli rossi e piastrine);
- se presenta problemi renali o insufficienza renale (quando i reni non funzionano abbastanza bene). In tal caso è necessario ridurre la dose di PHELINUN;
- se hai mai avuto un coagulo di sangue nelle vene (trombosi). L'uso di melfalan in associazione a lenalidomide e prednisone o talidomide o desametasone potrebbe aumentare il rischio di sviluppo di coaguli di sangue. Il medico può decidere di somministrarle dei medicinali per evitare che ciò si verifichi.

Durante il trattamento con melfalan sono raccomandate un'adeguata idratazione e una diuresi forzata (grande volume di liquidi somministrato in vena tramite una flebo).

Per la prevenzione e il trattamento delle infezioni le saranno somministrati medicinali antinfettivi.

Per la prevenzione e il trattamento delle complicanze gastroenterostinali le saranno somministrati medicinali antiemetici.

Bambini e adolescenti

I bambini e gli adolescenti possono sviluppare con maggiore probabilità gravi complicazioni respiratorie e gastroenterostinali. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta qualsiasi disturbo respiratorio o gastroenterostinale.

Melfalan non deve essere usato come medicinale preparatorio prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche negli adolescenti di età superiore ai 12 anni affetti da leucemia mieloide acuta.

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di melfalan come medicinale preparatorio prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche nei bambini di età inferiore ai 2 anni per il trattamento di leucemia mieloide acuta e di leucemia linfoblastica acuta non sono state stabilite.

Altri medicinali e PHELINUN

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione medica.

In particolare, informi il medico o l'infermiere se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- altri medicinali citotossici (chemioterapia);
- acido nalidixico (un antibiotico usato per il trattamento di infezioni delle vie urinarie). Nei bambini può causare enterocolite emorragica con esito fatale se somministrato in associazione a melfalan;
- busulfan (usato per il trattamento di un determinato tipo di cancro). Nei bambini, è stato segnalato che la somministrazione di melfalan a meno di 24 ore dall'ultima somministrazione orale di busulfan può influire sullo sviluppo di tossicità;
- se è in procinto di sottoporsi a una vaccinazione o se l'ha fatto di recente, in quanto alcuni vaccini vivi attenuati (come per la poliomielite, il morbillo, la parotite e la rosolia) possono generare un'infezione durante il trattamento con melfalan.

Sono stati segnalati casi di funzionalità renale compromessa quando viene utilizzata ciclosporina per prevenire la malattia del trapianto contro l'ospite in seguito a un trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

Gravidanza

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è controindicato nelle donne in gravidanza. Per le altre indicazioni, il trattamento con melfalan non è raccomandato durante la gravidanza perché può causare danni permanenti al feto.

Se è già in corso una gravidanza, è importante consultare il medico prima di ricevere melfalan. Il medico insieme a lei dovrà valutare i rischi e i benefici del trattamento con melfalan per lei e il suo bambino.

Durante il periodo di assunzione di melfalan e nei 6 mesi successivi si devono adottare misure contraccettive adeguate per evitare una gravidanza.

Allattamento

Non è noto se melfalan passi nel latte materno. Non allattare durante il trattamento con PHELINUN.

Fertilità

Melfalan può incidere sulle ovaie o sullo sperma, causando infertilità (incapacità di avere un bambino).

Nelle donne, l'ovulazione, e di conseguenza il ciclo mestruale, possono cessare (amenorrea). Negli uomini, sulla base dei risultati degli studi sugli animali, può verificarsi l'assenza o una bassa quantità di spermatozoi vitali. Pertanto, si consiglia agli uomini di chiedere un consulto sulla conservazione dello sperma prima del trattamento.

Contraccezione maschile e femminile

Si raccomanda agli uomini e alle donne in trattamento con melfalan di utilizzare efficaci misure contraccettive durante il trattamento e nei 6 mesi successivi.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può causare nausea e vomito, che possono ridurre la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Questo medicinale contiene anche alcol, che può avere effetti su bambini e adolescenti (vedere la sezione 2 "PHELINUN contiene etanolo (alcol)")

PHELINUN contiene etanolo (alcol)

Questo medicinale contiene 0,4 g di alcol (etanolo) in ogni fiala di solvente, equivalente a 42 mg/ml (0,42 % peso/volume). La quantità di questo medicinale nel flaconcino di solvente equivale a 10 ml di birra o 4 ml di vino.

Adulti

La quantità di alcol contenuta in questo medicinale non è tale da avere effetti negli adulti.

La quantità di alcol contenuto in questo medicinale può alterare l'effetto di altri medicinali. Si rivolga al medico o al farmacista se fa uso di altri medicinali.

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale. Vedere anche le informazioni sopra riportate alla voce “Gravidanza”.

Se è dipendente dall'alcol, consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale.

Bambini e adolescenti

L'alcol contenuto in questa formulazione può avere effetti su bambini e adolescenti, tra cui sonnolenza e alterazioni comportamentali. Inoltre, può influire sulla capacità di concentrazione e di partecipazione ad attività fisiche. Se soffre di epilessia o di problemi al fegato, consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale.

La quantità di alcol contenuto in questo medicinale può alterare l'effetto di altri medicinali.

Si rivolga al medico o al farmacista se fa uso di altri medicinali.

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale. Vedere anche le informazioni sopra riportate alla voce “Gravidanza”.

Se è dipendente dall'alcol, consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale.

PHELINUN contiene glicole propilenico

Questo medicinale contiene 6,2 g di glicole propilenico in ogni 10 ml di solvente, equivalente a 0,62 g/ml.

Se il suo bambino ha meno di 5 anni, consulti il medico o il farmacista prima di somministrargli questo medicinale, in particolare se usa altri medicinali che contengono glicole propilenico o alcol.

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, non prenda questo medicinale a meno che non sia raccomandato dal medico. Vedere anche le informazioni sopra riportate alla voce “Gravidanza”.

Se soffre di una malattia al fegato o ai reni, non prenda questo medicinale a meno che non sia raccomandato dal medico. Il medico potrebbe effettuare controlli supplementari durante l'uso di questo medicinale.

Il glicole propilenico presente in questo farmaco può avere gli stessi effetti dell'assunzione di alcolici e, pertanto, aumentare la probabilità di comparsa di effetti indesiderati.

Usare questo medicinale solo se raccomandato da un medico. Il medico potrebbe effettuare controlli supplementari durante l'uso di questo medicinale.

PHELINUN contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come viene somministrato PHELINUN

PHELINUN le sarà sempre somministrato da un operatore sanitario con esperienza nell'utilizzo di medicinali antitumorali o nei trapianti di cellule staminali.

Il medico calolerà la dose di PHELINUN in base alla superficie corporea o al peso, alla malattia e al funzionamento dei suoi reni.

Quando PHELINUN è usato come trattamento prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche, viene sempre somministrato in associazione ad altri medicinali.

Uso negli adulti

L'intervallo posologico raccomandato è compreso tra 100 e 200 mg/m² di superficie corporea totale. La dose può essere suddivisa equamente su 2 o 3 giorni consecutivi.

Uso nella popolazione pediatrica

Il regime posologico è il seguente: una dose compresa tra 100 e 240 mg/m² di superficie corporea totale. La dose può essere suddivisa equamente su 2 o 3 giorni consecutivi.

Uso nei pazienti con funzionalità renale ridotta

In genere, la dose è più bassa a seconda della gravità del problema renale.

Somministrazione

PHELINUN viene somministrato per infusione (flebo) in vena.

Qualora PHELINUN venga accidentalmente iniettato al di fuori della vena e nel tessuto circostante o fuoriesca dalla vena nel tessuto circostante, la somministrazione di PHELINUN deve essere interrotta immediatamente poiché può causare gravi danni ai tessuti, provocando di solito dolore pungente e bruciore. Se i pazienti non sono in grado di esprimere che provano dolore, si deve osservare se si manifestano altri segni come arrossamento e gonfiore del sito di iniezione.

Se le viene somministrato più PHELINUN di quanto deve ricevere

Se ritiene che le sia stata somministrata una dose eccessiva o che sia stata saltata una dose, informi il medico o l'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere in caso di comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati.

Effetti indesiderati seri

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si rivolga allo specialista o si rechi immediatamente in ospedale:

- Malattia del trapianto contro l'ospite in seguito a un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (quando le cellule trapiantate attaccano l'organismo, potenzialmente letale)
- Diminuzione delle cellule del sangue circolanti e delle piastrine, che può generare anemia (diminuzione del numero di globuli rossi), sanguinamento anomalo, ematoma
- Infezione talvolta grave e potenzialmente letale
- Emorragia gastrointestinale
- Disfunzione di due o più sistemi di organi che può causare disagio e può essere potenzialmente letale
- Disturbi della funzione riproduttiva femminile che possono causare disfunzioni ovariche e menopausa precoce
- Per gli uomini: assenza di sperma nel seme (azoospermia)
- Shock settico
- Progressione, ricaduta o recidiva del cancro, comparsa di un nuovo cancro
- Leucemia, sindrome mielodisplastica (un determinato tipo di cancro del sangue)
- Disturbi respiratori: insufficienza respiratoria, respiro affannoso (sindrome da distress respiratorio acuto), infiammazione polmonare (polmonite, sindrome da polmonite idiopatica), ispessimento dei tessuti polmonari (malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare), sanguinamento nei polmoni
- Formazione di coaguli di sangue in piccoli vasi sanguigni in tutto l'organismo che danneggiano cervello, reni e cuore
- Sanguinamento a livello cerebrale

- Disturbi del fegato: lesioni tossiche al fegato, blocco di una vena epatica
- Danni ai reni (lesione renale acuta, sindrome nefrosica), funzione renale ridotta
- Reazione allergica; i segni possono includere orticaria, edema, eruzioni cutanee, perdita di coscienza, difficoltà di respirazione, ipotensione, insufficienza cardiaca e morte
- Collasso (dovuto a un arresto cardiaco)
- Una malattia in cui i globuli rossi vengono distrutti prematuramente, che può determinare una sensazione di estrema stanchezza, respiro corto e vertigini e può provocare mal di testa o ingiallire la cute o gli occhi
- Disturbi cardiovascolari: alterazioni e anomalie nella capacità del cuore di pompare che causano ritenzione di liquidi, respiro affannoso, sensazione di stanchezza (insufficienza cardiaca, cardiomiopatia), e infiammazione intorno al cuore (versamento pericardico)
- Pressione sanguigna elevata nelle arterie dei polmoni
- Gravi complicazioni infiammatorie e immunologiche (linfocitopenia emofagocitica)
- Gravi danni alla pelle (ad es. lesioni, bolle, desquamazione nei casi più gravi) che possono coinvolgere l'intera superficie corporea e che possono essere potenzialmente letali (sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica)
- Sanguinamento
- Formazione di coaguli di sangue in una vena profonda, in particolare nelle gambe (trombosi venosa profonda) e una chiusura dell'arteria polmonare (embolia polmonare).

Altri effetti indesiderati includono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Alopecia (perdita di capelli), a dosi elevate

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Nausea
- Vomito
- Diarrea
- Infiammazione all'interno della bocca e intorno alla bocca (stomatite)
- Febbre, brividi
- Assenza del ciclo mestruale (amenorrea)
- Alopecia (perdita di capelli), a dosi normali

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Disturbi della cute: arrossamento della cute con piccole pustole confluenti (eruzione cutanea maculopapulare)
- Pazienti con gravi malattie del sangue possono manifestare una sensazione di calore o di formicolio

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Prurito
- Problemi al fegato che possono comparire negli esami del sangue o causare ittero (ingiallimento del bianco degli occhi e della pelle)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Infiammazione della vescica con sangue nelle urine
- Livelli elevati di creatinina nel sangue

Altri effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti

I bambini e gli adolescenti possono sviluppare con maggiore probabilità gravi complicazioni respiratorie e gastrointestinali.

Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo o se uno qualsiasi degli effetti indesiderati diventa grave, informi il medico o il farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare PHELINUN

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi il medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non refrigerare.

Tenere i flaconcini nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione e la diluizione, il prodotto è stabile per 1 ora e 30 minuti a 25 °C. Pertanto, il tempo totale dalla ricostituzione e diluizione al completamento dell'infusione non deve superare 1 ora e 30 minuti.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene PHELINUN

- Il principio attivo è melfalan. Un flaconcino di polvere contiene 50 mg di melfalan (sotto forma di melfalan cloridrato). Dopo la ricostituzione con 10 ml di solvente, la concentrazione finale della soluzione è di 5 mg/ml di melfalan.
- Gli altri componenti sono:
 - polvere: acido cloridrico (E507) e povidone (E1201)
 - solvente: acqua per preparazioni iniettabili, glicole propilenico (E1520), etanolo e citrato di sodio (E331) (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di PHELINUN e contenuto della confezione

PHELINUN è una polvere e un solvente per concentrato per soluzione per infusione.

La polvere viene fornita in un flaconcino in vetro trasparente contenente una polvere o un agglomerato di colore da bianco a giallo chiaro. Il solvente è una soluzione limpida e incolore all'interno di un flaconcino in vetro trasparente.

Ogni confezione di PHELINUN contiene: un flaconcino con 50 mg di polvere (melfalan) e un flaconcino con 10 ml di solvente.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italia
tel: +39 0240700445
e-mail: adienne@adienne.com

Produttore

NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)
Italia
tel: +39 0331 581111

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il mese AAAA.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

PHELINUN 50 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Come per ogni chemioterapia ad alta dose, la preparazione e la manipolazione di questo prodotto richiedono una serie di precauzioni per garantire la protezione sia degli operatori sanitari sia del relativo ambiente, tenendo conto delle condizioni di sicurezza richieste per il paziente.

Oltre alle consuete precauzioni finalizzate a preservare la sterilità dei preparati iniettabili, è necessario:

- indossare indumenti a maniche lunghe e polsini stretti in modo da evitare schizzi di soluzione sulla pelle;
- indossare una mascherina chirurgica monouso e occhiali di sicurezza;
- indossare guanti monouso dopo aver lavato le mani in condizioni di asetticità;
- preparare la soluzione in un'area dedicata;
- interrompere l'infusione in caso di stravasamento;
- smaltire i materiali utilizzati per la preparazione della soluzione (siringhe, garze, teli, flaconcino) in appositi contenitori;
- distruggere i rifiuti contaminati;
- maneggiare con cautela escreti e vomito.

Se PHELINUN dovesse venire accidentalmente a contatto con la pelle, è necessario lavare le parti interessate immediatamente e accuratamente con acqua e sapone.

In caso di contatto accidentale con gli occhi o le mucose, sciacquare con abbondante acqua. Evitare l'inalazione del prodotto.

Le donne in gravidanza non devono maneggiare medicinali citotossici.

Posologia

Adulti

Mieloma multiplo, linfoma maligno (linfoma di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin), leucemia linfoblastica acuta e mieloblastica acuta (LLA e LMA), cancro dell'ovaio e adenocarcinoma mammario a dosi elevate

Il regime posologico è il seguente: una dose compresa tra 100 e 200 mg/m² di superficie corporea totale (approssimativamente 2,5-5,0 mg/kg di peso corporeo). La dose può essere suddivisa equamente

su 2 o 3 giorni consecutivi. È necessario un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche in seguito a dosi superiori a 140 mg/m² di superficie corporea totale.

Malattie ematologiche maligne antecedenti un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

La dose raccomandata è di 140 mg/m² in un'unica infusione giornaliera oppure 70 mg/m² una volta al giorno per due giorni consecutivi.

Popolazione pediatrica

Leucemia linfoblastica e mieloblastica acuta a dosi elevate

Il regime posologico è il seguente: una dose compresa tra 100 e 200 mg/m² di superficie corporea totale (approssimativamente 2,5-5,0 mg/kg di peso corporeo). La dose può essere suddivisa equamente su 2 o 3 giorni consecutivi. È necessario un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche in seguito a dosi superiori a 140 mg/m² di superficie corporea totale.

Neuroblastoma infantile

La dose raccomandata per consolidare una risposta ottenuta con un trattamento convenzionale è una dose singola compresa tra 100 mg/m² e 240 mg/m² di superficie corporea totale (talvolta suddivisa equamente su 3 giorni consecutivi) insieme a un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche. L'infusione viene utilizzata da sola o in associazione alla radioterapia e/o ad altri medicinali citotossici.

Malattie ematologiche antecedenti un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

La dose raccomandata è la seguente:

- malattie ematologiche maligne: 140 mg/m² in un'unica infusione giornaliera;
- malattie ematologiche non maligne: 140 mg/m² in un'unica infusione giornaliera oppure 70 mg/m² una volta al giorno per due giorni consecutivi.

Complicazioni tromboemboliche

Occorre somministrare una profilassi antitrombotica almeno durante i primi 5 mesi di trattamento, in particolare ai pazienti che presentano un rischio maggiore di trombosi. La decisione di adottare misure profilattiche antitrombotiche deve essere presa dopo un'approfondita valutazione dei rischi sottostanti per il singolo paziente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Si raccomanda di garantire ai pazienti un'adeguata idratazione e una diuresi forzata nonché la somministrazione profilattica di agenti antinfettivi (contro batteri, funghi o virus) (vedere paragrafo 4.4.).

Un pretrattamento a base di ciclofosfamide sembra ridurre la severità dei danni gastrointestinali indotti da PHELINUN a dosi elevate; è opportuno consultare la letteratura per i dettagli (vedere paragrafo 4.8.).

L'adozione di misure profilattiche, come la somministrazione di agenti antinfettivi può rivelarsi utile (vedere paragrafo 4.8.).

È possibile prevenire la comparsa della GvHD utilizzando una terapia immunosoppressiva come profilassi dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 4.8.).

Popolazioni speciali

Anziani

Non esistono raccomandazioni posologiche per la somministrazione di PHELINUN agli anziani. Tuttavia, dosi convenzionali di melfalan sono spesso somministrate agli anziani.

L'esperienza nell'uso di melfalan a dosi elevate nei pazienti anziani è limitata. Occorre pertanto prendere in considerazione la possibilità di garantire un performance status e una funzionalità degli organi adeguati prima di utilizzare melfalan a dosi elevate nei pazienti anziani.

Compromissione renale

Nei pazienti affetti da compromissione renale è necessario modificare la posologia (vedere paragrafo 4.4).

La clearance di melfalan, sebbene variabile, può risultare ridotta in caso di funzionalità renale compromessa.

Melfalan a dosi elevate insieme a una terapia di salvataggio con cellule staminali ematopoietiche è stato utilizzato con successo anche in pazienti dipendenti da dialisi con insufficienza renale allo stadio terminale.

Indicativamente, per il trattamento con Melfalan a dosi elevate senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30-50 ml/min) è usuale una riduzione della dose del 50%. Melfalan a dosi elevate (a dosi superiori a 140 mg/m²) senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche non deve essere usato in pazienti con compromissione renale più grave.

Per dosi elevate endovenose di melfalan (100-240 mg/m² di superficie corporea totale), la necessità di ridurre la dose dipende dal grado di compromissione renale, dal fatto che le cellule staminali ematopoietiche vengano reinfuse e dalla necessità terapeutica. L'iniezione di melfalan deve essere somministrata con un salvataggio con cellule staminali ematopoietiche a dosi superiori a 140 mg/m².

Compromissione epatica

Non è richiesta una modifica al dosaggio per pazienti con lieve compromissione epatica e non ci sono sufficienti dati per i pazienti con moderata o severa compromissione epatica.

Preparazione della soluzione di PHELINUN

Non usi questo medicinale se noti segni visibili di deterioramento.

PHELINUN deve essere preparato a una temperatura inferiore a 25 °C, ricostituendo la polvere liofilizzata con 10 ml di solvente e agitando immediatamente con forza fino a ottenere una soluzione limpida, priva di particelle visibili. Utilizzare esclusivamente soluzioni limpide e prive di particelle.

A meno che il concentrato sia somministrato nel punto di ingresso di una soluzione per infusione rapida tramite porta di iniezione, la soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita prima della somministrazione con un volume adeguato di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) al fine di ottenere una concentrazione finale compresa tra 0,45 e 4,0 mg/ml.

Il concentrato e la soluzione di PHELINUN hanno una stabilità limitata e devono essere preparati immediatamente prima dell'uso. Il tempo massimo tra la ricostituzione e la diluizione in una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) e il termine dell'infusione è pari a 1 ora e 30 minuti.

PHELINUN non è compatibile con le soluzioni per infusione contenenti glucosio.

È raccomandato l'utilizzo esclusivamente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %).

In caso di presenza di torbidità o cristallizzazioni visibili nelle soluzioni ricostituite o diluite, il preparato deve essere gettato via.

Modo di somministrazione

PHELINUN è esclusivamente per uso endovenoso.

Qualora PHELINUN venga somministrato per via endovenosa periferica, è possibile osservare un rischio di stravasamento. In caso di stravasamento, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta e deve essere utilizzato un catetere venoso centrale.

Si raccomanda di iniettare PHELINUN sotto forma di concentrato (5 mg/ml) lentamente nella porta di una soluzione per infusione rapida.

Nel caso PHELINUN venga somministrato a dosi elevate con o senza trapianto, si raccomanda la somministrazione sotto forma di diluizione mediante un catetere venoso centrale al fine di evitare uno stravasamento. Se l'iniezione del concentrato (5 mg/ml) eseguita in modo lento in una soluzione per infusione rapida non è opportuna, PHELINUN può essere somministrato ulteriormente diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) come soluzione "lenta" in una sacca per infusione.

Quando ulteriormente diluito in una soluzione per infusione, la stabilità di PHELINUN si riduce e la velocità di degradazione aumenta rapidamente con l'aumento della temperatura.

Si raccomanda di lasciare che l'infusione fluisca a una temperatura inferiore ai 25 °C.

Smaltimento

La soluzione non utilizzata dopo 1,5 ore deve essere gettata via secondo le linee guida standard per la manipolazione e lo smaltimento dei medicinali citotossici.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente in materia di medicinali citotossici.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

PHELINUN 200 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione melfalan

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è PHELINUN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato PHELINUN
3. Come usare PHELINUN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PHELINUN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è PHELINUN e a cosa serve

PHELINUN contiene il principio attivo denominato melfalan che appartiene a un gruppo di medicinali definiti citotossici (chiamati anche chemioterapici) e agisce riducendo il numero di determinate cellule.

PHELINUN può essere usato da solo o in associazione ad altri medicinali o con irradiazione corporea totale per il trattamento di:

- diversi tipi di cancro del midollo osseo: mieloma multiplo, leucemia linfoblastica acuta (detta anche leucemia linfocitica acuta, LLA) e leucemia mieloide acuta (LMA);
- linfoma maligno (linfoma di Hodgkin e linfoma non-Hodgkin), un cancro che colpisce alcuni tipi di globuli bianchi chiamati linfociti (cellule che combattono le infezioni);
- neuroblastoma, un tipo di cancro che si sviluppa da cellule nervose anomale all'interno dell'organismo;
- cancro dell'ovaio in fase avanzata;
- cancro della mammella in fase avanzata.

PHELINUN è anche usato, in associazione ad altri medicinali citotossici, come medicinale preparatorio prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche per il trattamento del cancro del sangue negli adulti nonché del cancro e di malattie del sangue non cancerogene nella popolazione pediatrica.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato PHELINUN

In caso di dubbi, non esiti a chiedere consiglio al medico.

Non le deve essere somministrato PHELINUN

- se è allergico a melfalan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);

se è in corso una gravidanza (solo per quanto riguarda il trattamento prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche) o se sta allattando con latte materno (vedere paragrafo 2 "Gravidanza, allattamento e fertilità").

Avvertenze e precauzioni

Se sta per sottoporsi a un trattamento con melfalan, verrà effettuato un attento monitoraggio del sangue, in quanto questo medicinale è un potente citotossico che determina una forte diminuzione delle cellule del sangue.

Prima del trattamento con melfalan, informi il medico se una qualsiasi delle seguenti condizioni è valida per lei:

- se si è sottoposto/a di recente a radioterapia o a medicinali antitumorali, dato che spesso diminuiscono i livelli di cellule ematiche;
- se manifesta segni di infezione (febbre, brividi, ecc.). In caso di trattamento con melfalan, il medico può prescrivere medicinali come antibiotici, antimicotici o antivirali per prevenire le infezioni. Il medico può anche prendere in considerazione la possibilità di somministrarle prodotti emoderivati (ad esempio, globuli rossi e piastrine);
- se presenta problemi renali o insufficienza renale (quando i reni non funzionano abbastanza bene). In tal caso è necessario ridurre la dose di PHELINUN;
- se hai mai avuto un coagulo di sangue nelle vene (trombosi). L'uso di melfalan in associazione a lenalidomide e prednisone o talidomide o desametasone potrebbe aumentare il rischio di sviluppo di coaguli di sangue. Il medico può decidere di somministrarle dei medicinali per evitare che ciò si verifichi.

Durante il trattamento con melfalan sono raccomandate un'adeguata idratazione e una diuresi forzata (grande volume di liquidi somministrato in vena tramite una flebo).

Per la prevenzione e il trattamento delle infezioni le saranno somministrati medicinali antinfettivi.

Per la prevenzione e il trattamento delle complicanze gastroenteriche le saranno somministrati medicinali antiemetici.

Bambini e adolescenti

I bambini e gli adolescenti possono sviluppare con maggiore probabilità gravi complicazioni respiratorie e gastroenteriche. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta qualsiasi disturbo respiratorio o gastroenterico.

Melfalan non deve essere usato come medicinale preparatorio prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche negli adolescenti di età superiore ai 12 anni affetti da leucemia mieloide acuta.

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di melfalan come medicinale preparatorio prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche nei bambini di età inferiore ai 2 anni per il trattamento di leucemia mieloide acuta e di leucemia linfoblastica acuta non sono state stabilite.

Altri medicinali e PHELINUN

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione medica.

In particolare, informi il medico o l'infermiere se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- altri medicinali citotossici (chemioterapia);
- acido nalidixico (un antibiotico usato per il trattamento di infezioni delle vie urinarie). Nei bambini può causare enterocolite emorragica con esito fatale se somministrato in associazione a melfalan;
- busulfan (usato per il trattamento di un determinato tipo di cancro). Nei bambini, è stato segnalato che la somministrazione di melfalan a meno di 24 ore dall'ultima somministrazione orale di busulfan può influire sullo sviluppo di tossicità;
- se è in procinto di sottoporsi a una vaccinazione o se l'ha fatto di recente, in quanto alcuni vaccini vivi attenuati (come per la poliomielite, il morbillo, la parotite e la rosolia) possono generare un'infezione durante il trattamento con melfalan.

Sono stati segnalati casi di funzionalità renale compromessa quando viene utilizzata ciclosporina per prevenire la malattia del trapianto contro l'ospite in seguito a un trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

Gravidanza

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è controindicato nelle donne in gravidanza. Per le altre indicazioni, il trattamento con melfalan non è raccomandato durante la gravidanza perché può causare danni permanenti al feto.

Se è già in corso una gravidanza, è importante consultare il medico prima di ricevere melfalan. Il medico insieme a lei dovrà valutare i rischi e i benefici del trattamento con melfalan per lei e il suo bambino.

Durante il periodo di assunzione di melfalan e nei 6 mesi successivi si devono adottare misure contraccettive adeguate per evitare una gravidanza.

Allattamento

Non è noto se melfalan passi nel latte materno. Non allattare durante il trattamento con PHELINUN.

Fertilità

Melfalan può incidere sulle ovaie o sullo sperma, causando infertilità (incapacità di avere un bambino).

Nelle donne, l'ovulazione, e di conseguenza il ciclo mestruale, possono cessare (amenorrea). Negli uomini, sulla base dei risultati degli studi sugli animali, può verificarsi l'assenza o una bassa quantità di spermatozoi vitali. Pertanto, si consiglia agli uomini di chiedere un consulto sulla conservazione dello sperma prima del trattamento.

Contraccezione maschile e femminile

Si raccomanda agli uomini e alle donne in trattamento con melfalan di utilizzare efficaci misure contraccettive durante il trattamento e nei 6 mesi successivi.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può causare nausea e vomito, che possono ridurre la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Questo medicinale contiene anche alcol, che può avere effetti su bambini e adolescenti (vedere la sezione 2 "PHELINUN contiene etanolo (alcol)").

PHELINUN contiene etanolo (alcol)

Questo medicinale contiene 1,6 g di alcol (etanolo) in ogni fiala di solvente, equivalente a 42 mg/ml (0,42 % peso/volume). La quantità di questo medicinale nel flaconcino di solvente equivale a 40 ml di birra o 17 ml di vino.

Adulti

La quantità di alcol contenuta in questo medicinale non è tale da avere effetti negli adulti.

La quantità di alcol contenuto in questo medicinale può alterare l'effetto di altri medicinali. Si rivolga al medico o al farmacista se fa uso di altri medicinali.

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale. Vedere anche le informazioni sopra riportate alla voce “Gravidanza”.

Se è dipendente dall'alcol, consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale.

Bambini e adolescenti

L'alcol contenuto in questa formulazione può avere effetti su bambini e adolescenti, tra cui sonnolenza e alterazioni comportamentali. Inoltre, può influire sulla capacità di concentrazione e di partecipazione ad attività fisiche. Se soffre di epilessia o di problemi al fegato, consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale.

La quantità di alcol contenuto in questo medicinale può alterare l'effetto di altri medicinali.

Si rivolga al medico o al farmacista se fa uso di altri medicinali.

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale. Vedere anche le informazioni sopra riportate alla voce “Gravidanza”.

Se è dipendente dall'alcol, consulti il medico o il farmacista prima di usare questo medicinale.

PHELINUN contiene glicole propilenico

Questo medicinale contiene 24,9 g di glicole propilenico in ogni 40 ml di solvente, equivalente a 0,62 g/ml.

Se il suo bambino ha meno di 5 anni, consulti il medico o il farmacista prima di somministrargli questo medicinale, in particolare se usa altri medicinali che contengono glicole propilenico o alcol.

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, non prenda questo medicinale a meno che non sia raccomandato dal medico. Vedere anche le informazioni sopra riportate alla voce “Gravidanza”.

Se soffre di una malattia al fegato o ai reni, non prenda questo medicinale a meno che non sia raccomandato dal medico. Il medico potrebbe effettuare controlli supplementari durante l'uso di questo medicinale.

Il glicole propilenico presente in questo farmaco può avere gli stessi effetti dell'assunzione di alcolici e, pertanto, aumentare la probabilità di comparsa di effetti indesiderati.

Usare questo medicinale solo se raccomandato da un medico. Il medico potrebbe effettuare controlli supplementari durante l'uso di questo medicinale.

PHELINUN contiene sodio

Questo medicinale contiene 62,52 mg di sodio (principale componente del sale da cucina/da tavola) per ciascun flaconcino, che equivalgono al 3 % dell'assunzione giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

3. Come viene somministrato PHELINUN

PHELINUN le sarà sempre somministrato da un operatore sanitario con esperienza nell'utilizzo di medicinali antitumorali o nei trapianti di cellule staminali.

Il medico calolerà la dose di PHELINUN in base alla superficie corporea o al peso, alla malattia e al funzionamento dei suoi reni.

Quando PHELINUN è usato come trattamento prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche, viene sempre somministrato in associazione ad altri medicinali.

Uso negli adulti

L'intervallo posologico raccomandato è compreso tra 100 e 200 mg/m² di superficie corporea totale. La dose può essere suddivisa equamente su 2 o 3 giorni consecutivi.

Uso nella popolazione pediatrica

Il regime posologico è il seguente: una dose compresa tra 100 e 240 mg/m² di superficie corporea totale. La dose può essere suddivisa equamente su 2 o 3 giorni consecutivi.

Uso nei pazienti con funzionalità renale ridotta

In genere, la dose è più bassa a seconda della gravità del problema renale.

Somministrazione

PHELINUN viene somministrato per infusione (flebo) in vena.

Qualora PHELINUN venga accidentalmente iniettato al di fuori della vena e nel tessuto circostante o fuoriesca dalla vena nel tessuto circostante, la somministrazione di PHELINUN deve essere interrotta immediatamente poiché può causare gravi danni ai tessuti, provocando di solito dolore pungente e bruciore. Se i pazienti non sono in grado di esprimere che provano dolore, si deve osservare se si manifestano altri segni come arrossamento e gonfiore del sito di iniezione.

Se le viene somministrato più PHELINUN di quanto deve ricevere

Se ritiene che le sia stata somministrata una dose eccessiva o che sia stata saltata una dose, informi il medico o l'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere in caso di comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati.

Effetti indesiderati seri

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si rivolga allo specialista o si rechi immediatamente in ospedale:

- Malattia del trapianto contro l'ospite in seguito a un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (quando le cellule trapiantate attaccano l'organismo, potenzialmente letale)
- Diminuzione delle cellule del sangue circolanti e delle piastrine, che può generare anemia (diminuzione del numero di globuli rossi), sanguinamento anomalo, ematoma
- Infezione talvolta grave e potenzialmente letale
- Emorragia gastrointestinale
- Disfunzione di due o più sistemi di organi che può causare disagio e può essere potenzialmente letale
- Disturbi della funzione riproduttiva femminile che possono causare disfunzioni ovariche e menopausa precoce
- Per gli uomini: assenza di sperma nel seme (azoospermia)
- Shock settico
- Progressione, ricaduta o recidiva del cancro, comparsa di un nuovo cancro
- Leucemia, sindrome mielodisplastica (un determinato tipo di cancro del sangue)
- Disturbi respiratori: insufficienza respiratoria, respiro affannoso (sindrome da distress respiratorio acuto), infiammazione polmonare (polmonite, sindrome da polmonite idiopatica), ispessimento dei tessuti polmonari (malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare), sanguinamento nei polmoni
- Formazione di coaguli di sangue in piccoli vasi sanguigni in tutto l'organismo che danneggiano cervello, reni e cuore
- Sanguinamento a livello cerebrale

- Disturbi del fegato: lesioni tossiche al fegato, blocco di una vena epatica
- Danni ai reni (lesione renale acuta, sindrome nefrosica), funzione renale ridotta
- Reazione allergica i segni possono includere orticaria, edema, eruzioni cutanee, perdita di coscienza, difficoltà di respirazione, ipotensione, insufficienza cardiaca e morte
- Collasso (dovuto a un arresto cardiaco)
- Una malattia in cui i globuli rossi vengono distrutti prematuramente, che può determinare una sensazione di estrema stanchezza, respiro corto e vertigini e può provocare mal di testa o ingiallire la cute o gli occhi.
- Disturbi cardiovascolari: alterazioni e anomalie nella capacità del cuore di pompare che causano ritenzione di liquidi, respiro affannoso, sensazione di stanchezza (insufficienza cardiaca, cardiomiopatia), e infiammazione intorno al cuore (versamento pericardico)
- Pressione sanguigna elevata nelle arterie dei polmoni
- Gravi complicazioni infiammatorie e immunologiche (linfocitopenia emofagocitica)
- Gravi danni alla pelle (ad es. lesioni, bolle, desquamazione nei casi più gravi) che possono coinvolgere l'intera superficie corporea e che possono essere potenzialmente letali (sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica)
- Sanguinamento
- Formazione di coaguli di sangue in una vena profonda, in particolare nelle gambe (trombosi venosa profonda) e una chiusura dell'arteria polmonare (embolia polmonare).

Altri effetti indesiderati includono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Alopecia (perdita di capelli), a dosi elevate

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Nausea
- Vomito
- Diarrea
- Infiammazione all'interno della bocca e intorno alla bocca (stomatite)
- Febbre, brividi
- Assenza del ciclo mestruale (amenorrea)
- Alopecia (perdita di capelli), a dosi normali

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Disturbi della cute: arrossamento della cute con piccole pustole confluenti (eruzione cutanea maculopapulare)
- Pazienti con gravi malattie del sangue possono manifestare una sensazione di calore o di formicolio.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Prurito
- Problemi al fegato che possono comparire negli esami del sangue o causare ittero (ingiallimento del bianco degli occhi e della pelle)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Infiammazione della vescica con sangue nelle urine
- Livelli elevati di creatinina nel sangue

Altri effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti

I bambini e gli adolescenti possono sviluppare con maggiore probabilità gravi complicazioni respiratorie e gastrointestinali.

Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo o se

uno qualsiasi degli effetti indesiderati diventa grave, informi il medico o il farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare PHELINUN

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi il medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non refrigerare.

Tenere i flaconcini nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione e la diluizione, il prodotto è stabile per 1 ora e 30 minuti a 25 °C. Pertanto, il tempo totale dalla ricostituzione e diluizione al completamento dell'infusione non deve superare 1 ora e 30 minuti.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene PHELINUN

- Il principio attivo è melfalan. Un flaconcino di polvere contiene 200 mg di melfalan (sotto forma di melfalan cloridrato). Dopo la ricostituzione con 40 ml di solvente, la concentrazione finale della soluzione è di 5 mg/ml di melfalan.
- Gli altri componenti sono:
 - polvere: acido cloridrico(E507) e povidone (E1201)
 - solvente: acqua per preparazioni iniettabili, glicole propilenico (E1520), etanolo e citrato di sodio (E331) (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di PHELINUN e contenuto della confezione

PHELINUN è una polvere e un solvente per concentrato per soluzione per infusione.

La polvere viene fornita in un flaconcino in vetro trasparente contenente una polvere o un agglomerato di colore da bianco a giallo chiaro. Il solvente è una soluzione limpida e incolore all'interno di un flaconcino in vetro trasparente.

Ogni confezione di PHELINUN contiene: un flaconcino con 200 mg di polvere (melfalan) e un flaconcino con 40 ml di solvente.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Italia

tel: +39 0240700445

e-mail: adienne@adienne.com

Produttore

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il mese AAAA.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

PHELINUN 200 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Come per ogni chemioterapia ad alta dose, la preparazione e la manipolazione di questo prodotto richiedono una serie di precauzioni per garantire la protezione sia degli operatori sanitari sia del relativo ambiente, tenendo conto delle condizioni di sicurezza richieste per il paziente.

Oltre alle consuete precauzioni finalizzate a preservare la sterilità dei preparati iniettabili, è necessario:

- indossare indumenti a maniche lunghe e polsini stretti in modo da evitare schizzi di soluzione sulla pelle;
- indossare una mascherina chirurgica monouso e occhiali di sicurezza;
- indossare guanti monouso dopo aver lavato le mani in condizioni di asetticità;
- preparare la soluzione in un'area dedicata;
- interrompere l'infusione in caso di stravasamento;
- smaltire i materiali utilizzati per la preparazione della soluzione (siringhe, garze, teli, flaconcino) in appositi contenitori;
- distruggere i rifiuti contaminati;
- maneggiare con cautela escreti e vomito.

Se PHELINUN dovesse venire accidentalmente a contatto con la pelle, è necessario lavare le parti interessate immediatamente e accuratamente con acqua e sapone.

In caso di contatto accidentale con gli occhi o le mucose, sciacquare con abbondante acqua. Evitare l'inalazione del prodotto.

Le donne in gravidanza non devono maneggiare medicinali citotossici.

Posologia

Adulti

Mieloma multiplo, linfoma maligno (linfoma di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin), leucemia linfoblastica acuta e mieloblastica acuta (LLA e LMA), cancro dell'ovaio e adenocarcinoma mammario a dosi elevate

Il regime posologico è il seguente: una dose compresa tra 100 e 200 mg/m² di superficie corporea totale (approssimativamente 2,5-5,0 mg/kg di peso corporeo). La dose può essere suddivisa equamente su 2 o 3 giorni consecutivi. È necessario un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche in seguito a dosi superiori a 140 mg/m² di superficie corporea totale.

Malattie ematologiche maligne antecedenti un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

La dose raccomandata è di 140 mg/m² in un'unica infusione giornaliera oppure 70 mg/m² una volta al giorno per due giorni consecutivi.

Popolazione pediatrica

Leucemia linfoblastica e mieloblastica acuta a dosi elevate

Il regime posologico è il seguente: una dose compresa tra 100 e 200 mg/m² di superficie corporea totale (approssimativamente 2,5-5,0 mg/kg di peso corporeo). La dose può essere suddivisa equamente su 2 o 3 giorni consecutivi. È necessario un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche in seguito a dosi superiori a 140 mg/m² di superficie corporea totale.

Neuroblastoma infantile

La dose raccomandata per consolidare una risposta ottenuta con un trattamento convenzionale è una dose singola compresa tra 100 mg/m² e 240 mg/m² di superficie corporea totale (talvolta suddivisa equamente su 3 giorni consecutivi) insieme a un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche. L'infusione viene utilizzata da sola o in associazione alla radioterapia e/o ad altri medicinali citotossici.

Malattie ematologiche antecedenti un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

La dose raccomandata è la seguente:

- malattie ematologiche maligne: 140 mg/m² in un'unica infusione giornaliera;
- malattie ematologiche non maligne: 140 mg/m² in un'unica infusione giornaliera oppure 70 mg/m² una volta al giorno per due giorni consecutivi.

Complicazioni tromboemboliche

Occorre somministrare una profilassi antitrombotica almeno durante i primi 5 mesi di trattamento, in particolare ai pazienti che presentano un rischio maggiore di trombosi. La decisione di adottare misure profilattiche antitrombotiche deve essere presa dopo un'approfondita valutazione dei rischi sottostanti per il singolo paziente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Si raccomanda di garantire ai pazienti un'adeguata idratazione e una diuresi forzata nonché la somministrazione profilattica di agenti antinfettivi (contro batteri, funghi o virus) (vedere paragrafo 4.4.).

Un pretrattamento a base di ciclofosfamide sembra ridurre la severità dei danni gastrointestinali indotti da PHELINUN a dosi elevate; è opportuno consultare la letteratura per i dettagli (vedere paragrafo 4.8.).

L'adozione di misure profilattiche, come la somministrazione di agenti antinfettivi, può rivelarsi utile (vedere paragrafo 4.8.).

È possibile prevenire la comparsa della GvHD utilizzando una terapia immunosoppressiva come profilassi dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 4.8.).

Popolazioni speciali

Anziani

Non esistono raccomandazioni posologiche per la somministrazione di PHELINUN agli anziani. Tuttavia, dosi convenzionali di melfalan sono spesso somministrate agli anziani.

L'esperienza nell'uso di melfalan a dosi elevate nei pazienti anziani è limitata. Occorre pertanto prendere in considerazione la possibilità di garantire un performance status e una funzionalità degli organi adeguati prima di utilizzare melfalan a dosi elevate nei pazienti anziani.

Compromissione renale

Nei pazienti affetti da compromissione renale è necessario modificare la posologia (vedere paragrafo 4.4).

La clearance di melfalan, sebbene variabile, può risultare ridotta in caso di funzionalità renale compromessa.

Melfalan a dosi elevate insieme a una terapia di salvataggio con cellule staminali ematopoietiche è stato utilizzato con successo anche in pazienti dipendenti da dialisi con insufficienza renale allo stadio terminale. Indicativamente, per il trattamento con Melfalan a dosi elevate senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30-50 ml/min) è usuale una riduzione della dose del 50%. Melfalan a dosi elevate (a dosi superiori a 140 mg/m²) senza trapianto di cellule staminali ematopoietiche non deve essere usato in pazienti con compromissione renale più grave.

Per dosi elevate endovenose di melfalan (100-240 mg/m² di superficie corporea totale), la necessità di ridurre la dose dipende dal grado di compromissione renale, dal fatto che le cellule staminali ematopoietiche vengano reinfuse e dalla necessità terapeutica. L'iniezione di melfalan deve essere somministrata con un salvataggio con cellule staminali ematopoietiche a dosi superiori a 140 mg/m².

Compromissione epatica

Non è richiesta una modifica al dosaggio per pazienti con lieve compromissione epatica e non ci sono sufficienti dati per i pazienti con moderata o severa compromissione epatica.

Preparazione della soluzione di PHELINUN

Non usi questo medicinale se noti segni visibili di deterioramento.

PHELINUN deve essere preparato a una temperatura inferiore a 25 °C, ricostituendo la polvere liofilizzata con 40 ml di solvente e agitando immediatamente con forza fino a ottenere una soluzione limpida, priva di particelle visibili. Utilizzare esclusivamente soluzioni limpide e prive di particelle.

A meno che il concentrato sia somministrato nel punto di ingresso di una soluzione per infusione rapida tramite porta di iniezione, la soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita prima della somministrazione con un volume adeguato di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) al fine di ottenere una concentrazione finale compresa tra 0,45 e 4,0 mg/ml.

Il concentrato e la soluzione di PHELINUN hanno una stabilità limitata e devono essere preparati immediatamente prima dell'uso. Il tempo massimo tra la ricostituzione e la diluizione in una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) e il termine dell'infusione è pari a 1 ora e 30 minuti.

PHELINUN non è compatibile con le soluzioni per infusione contenenti glucosio.

È raccomandato l'utilizzo esclusivamente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %).

In caso di presenza di torbidità o cristallizzazioni visibili nelle soluzioni ricostituite o diluite, il preparato deve essere gettato via.

Modo di somministrazione

PHELINUN è esclusivamente per uso endovenoso.

Qualora PHELINUN venga somministrato per via endovenosa periferica, è possibile osservare un rischio di stravasamento. In caso di stravasamento, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta e deve essere utilizzato un catetere venoso centrale.

Si raccomanda di iniettare PHELINUN sotto forma di concentrato (5 mg/ml) lentamente nella porta di una soluzione per infusione rapida.

Nel caso PHELINUN venga somministrato a dosi elevate con o senza trapianto, si raccomanda la somministrazione sotto forma di diluizione mediante un catetere venoso centrale al fine di evitare uno stravasamento. Se l'iniezione del concentrato (5 mg/ml) eseguita in modo lento in una soluzione per infusione rapida non è opportuna, PHELINUN può essere somministrato ulteriormente diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) come soluzione "lenta" in una sacca per infusione.

Quando ulteriormente diluito in una soluzione per infusione, la stabilità di PHELINUN si riduce e la velocità di degradazione aumenta rapidamente con l'aumento della temperatura.

Si raccomanda di lasciare che l'infusione fluisca a una temperatura inferiore ai 25 °C.

Smaltimento

La soluzione non utilizzata dopo 1,5 ore deve essere gettata via secondo le linee guida standard per la manipolazione e lo smaltimento dei medicinali citotossici.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente in materia di medicinali citotossici.