I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PHELINUN 50 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
PHELINUN 200 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

PHELINUN 50 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 50 mg melfalāna (*melphalan)* (melfalāna hidrohlorīda veidā).

Pēc sagatavošanas ar 10 ml šķīdinātāja iegūtā šķīduma koncentrācija ir 5 mg/ml.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Pēc sagatavošanas viens flakons satur 0,68 mmol (15,63 mg) nātrija, 400 mg etilspirta un 6,2 g propilēnglikola.

PHELINUN 200 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 200 mg melfalāna (*melphalan)* (melfalāna hidrohlorīda veidā).

Pēc sagatavošanas ar 40 ml šķīdinātāja iegūtā šķīduma koncentrācija ir 5 mg/ml.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Pēc sagatavošanas viens flakons satur 2,72 mmol (62,52 mg) nātrija, 1,6 g etilspirta un 24,9 g propilēnglikola.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Pulveris: balts vai gaiši dzeltens liofilizēts pulveris vai pulvera masa.
Šķīdinātājs: dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Sagatavotā šķīduma pH līmenis ir no 6,0 līdz 7,0, un osmolalitāte ir 75 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lielas *PHELINUN* devas, ko lieto monoterapijā vai kombinācijā ar citām citotoksiskām zālēm un/vai visa ķermeņa apstarošanas procedūru, ir paredzētas šādu slimību ārstēšanai:

- multiplā mieloma;
- ļaundabīga limfoma (Hodžkina, Nehodžkina limfoma);
- akūta limfoblastiska un mieloblastiska leikoze;
- bērnu neiroblastoma;

- olnīcu vēzis;
- krūts dziedzera adenokarcinoma.

PHELINUN lietošana kombinācijā ar citām citotoksiskām zālēm ir indicēta kā samazinātas intensitātes sagatavojošā (*Reduced Intensity Conditioning — RIC*) terapija pirms alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (*Allogenic Haematopoietic Stem Cell Transplantation — allo-HSCT*) pieaugušajiem ar ļaundabīgām hematoloģiskām slimībām.

PHELINUN lietošana kombinācijā ar citām citotoksiskām zālēm ir indicēta kā sagatavojošā terapija pirms alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas bērniem ar hematoloģiskām slimībām, un to lieto kā:
- mieloablatīvu sagatavojošo (*Myeloablative Conditioning — MAC*) terapiju ļaundabīgu hematoloģisko slimību gadījumā;
- *RIC* terapiju neļaundabīgu hematoloģisko slimību gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

PHELINUN lietošana jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze ķīmijterapijas zāļu izmantošanā un sagatavojošajā terapijā pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas.

Devas

Pieaugušie

Multiplā mieloma, ļaundabīga limfoma (Hodžkina, Nehodžkina limfoma), akūta limfoblastiska un mieloblastiska leikoze (ALL un AML), olnīcu vēzis un krūts dziedzera adenokarcinoma, lietojot lielā devā
Dozēšanas shēma ir šāda: viena deva 100–200 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (aptuveni 2,5–5,0 mg/kg ķermeņa masas). Devu var sadalīt vienādās daļās ievadīšanai 2 vai 3 dienas pēc kārtas. Pēc devām, kas pārsniedz 140 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma, ir nepieciešama autologa asinsrades cilmes šūnu transplantācija.

Ļaundabīgas hematoloģiskās slimības pirms alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas
Ieteicamā deva ir 140 mg/m^2 kā infūzija vienā dienā vai 70 mg/m^2 vienu reizi dienā divas dienas pēc kārtas.

Pediatriskā populācija

Akūta limfoblastiska un mieloblastiska leikoze, lietojot lielā devā
Dozēšanas shēma ir šāda: viena deva 100–200 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (aptuveni 2,5–5,0 mg/kg ķermeņa masas). Devu var sadalīt vienādās daļās ievadīšanai 2 vai 3 dienas pēc kārtas. Pēc devām, kas pārsniedz 140 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma, ir nepieciešama autologa asinsrades cilmes šūnu transplantācija.

Bērnu neiroblastoma
Ieteicamā deva, lai konsolidētu atbildes reakciju, kas panākta ar konvencionālo ārstēšanu, ir viena vienreizēja deva no 100 mg/m^2 līdz 240 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (dažreiz devu sadala vienādās daļās ievadīšanai 3 dienas pēc kārtas) kopā ar autologu asinsrades cilmes šūnu saglabāšanu. Infūziju lieto vienu pašu vai kombinācijā ar staru terapiju un/vai citām citotoksiskām zālēm.

Hematoloģiskas slimības pirms alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas
Ieteicamā deva ir šāda:
- ļaundabīgas hematoloģiskās slimības: 140 mg/m^2 kā infūzija vienā dienā;
- neļaundabīgas hematoloģiskās slimības: 140 mg/m^2 kā infūzija vienā dienā vai 70 mg/m^2 dienā divas dienas pēc kārtas.

Trombemboliskās komplikācijas

Vismaz pirmajos 5 ārstēšanas mēnešos ir jānodrošina trombozes profilakse, it īpaši pacientiem ar paaugstinātu trombožu risku. Lēmums par antitrombotiskajiem profilakses pasākumiem jāpieņem pēc konkrētā pacienta esošo risku rūpīgas izvērtēšanas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki
Nav īpašu ieteikumu par *PHELINUN* devām gados vecākiem cilvēkiem.
Taču gados vecākiem cilvēkiem bieži lieto tradicionālas melfalāna devas.
Pieredze par lielu melfalāna devu lietošanu gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežota. Tāpēc pirms lielu melfalāna devu lietošanas gados vecākiem pacientiem jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu atbilstošu iedarbību un orgānu darbību.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas ir jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Lai gan melfalāna klīrenss ir mainīgs, nieru darbības traucējumu gadījumā tas var samazināties.
Lielas melfalāna devas ar asinsrades cilmes šūnu saglabāšanu ir sekmīgi izmantotas pat no dialīzes atkarīgiem pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā.
Kā vadlīnijas ārstēšanai ar lielu melfalāna devu bez hematopoētisko cilmes šūnu saglabāšanas pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 30 līdz 50 ml/min) parasti deva jāsamazina par 50 %. Lielas melfalāna devas (virs 140 mg/m^2) bez hematopoētisko cilmes šūnu saglabāšanas nedrīkst lietot pacientiem ar smagākiem nieru darbības traucējumiem. Lielu intravenozu melfalāna devu gadījumā (100–240 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma) vajadzība samazināt devu ir atkarīga no nieru darbības traucējumu pakāpes, no tā, vai tiek ievadīta asinsrades cilmes šūnu atkārtota infūzija, un no terapeitiskās nepieciešamības. Melfalāna injekcijas devā, kas pārsniedz 140 mg/m^2, jāievada saglabājot asinsrades cilmes šūnas.

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, un dati par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pietiekami.

Lietošanas veids

Ieteicams nodrošināt pacientiem pietiekamu hidratāciju un forsētu diurēzi, kā arī profilaktisku pretinfekcijas līdzekļu lietošanu (pret baktērijām, sēnītēm, vīrusiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iepriekšēja terapija ar ciklofosfamīdu samazina lielu *PHELINUN* devu izraisīto kuņģa un zarnu trakta bojājumu smaguma pakāpi, un sīkāka informācija ir atrodama zinātniskajās publikācijās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Profilaktiskie pasākumi, piemēram, pretinfekcijas līdzekļu lietošanu, var būt lietderīgi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Transplantāta reakcijas pret saimnieku slimību (*Graft versus Host Disease – GvHD*) var novērst, profilaktiski lietojot imūnsupresīvu terapiju pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

PHELINUN ir paredzētas tikai intravenozai lietošanai.
Ja *PHELINUN* ievada intravenozi perifērā vēnā, var novērot ekstravazācijas risku. Ekstravazācijas gadījumā zāļu ievadīšana ir nekavējoties jāpārtrauc un ievadīšanai ir jāizmanto centrālā venozā sistēma.

Ja lielu devu ievada ar saglabāšanu vai bez tās, ieteicams ievadīt atšķaidītas zāles, izmantojot centrālo venozo sistēmu, lai izvairītos no ekstravazācijas.
PHELINUN koncentrātu (5 mg/ml) ieteicams lēnām injicēt portā ar ātri tekošu infūzijas šķīdumu.

Ja koncentrāta (5 mg/ml) lēna injicēšana ātri tekošā infūzijas šķīdumā nav piemērota, pēc papildu atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām *PHELINUN* var ievadīt "lēni tekošā" šķīdumā infūzijas maisā. Kopējais laiks no šķīduma pagatavošanas līdz infūzijas pabeigšanai nedrīkst pārsniegt 1 stundu un 30 minūtes. Kad *PHELINUN* papildus atšķaida infūzijas šķīdumā, zālēm ir mazāka stabilitāte, un, paaugstinoties temperatūrai, strauji palielinās to noārdīšanās ātrums.

Infūziju ieteicams ievadīt temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām
Injicējami citotoksiski šķīdumi ir jāpagatavo kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir zināšanas par rīkošanos ar alkilējošiem līdzekļiem, un tādos apstākļos, kas nodrošina vides aizsardzību un veselības aprūpes speciālista drošību.
Ar izdalījumiem un vēmekļiem jārīkojas piesardzīgi. Darbinieces, kurām ir grūtniecība, ir jābrīdina, un viņām jāizvairās no rīkošanās ar *PHELINUN*.
Ja *PHELINUN* nejauši nonāk saskarē ar ādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni.
Ja šķīdums nejauši nokļūst acīs vai uz gļotādām, tās jāskalo ar lielu ūdens daudzumu.
Jāizvairās no zāļu ieelpošanas.

Zāļu atliekas, kā arī visi to sagatavošanā un ievadīšanā izmantotie materiāli ir jālikvidē saskaņā ar standarta procedūrām, kas attiecas uz citotoksiskām zālēm, atbilstoši ievērojot arī vietējās prasības par bīstamu atkritumu likvidēšanu.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (tikai terapijai pirms *HSCT*) un bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Melfalāns var izraisīt lokālu audu bojājumu. Ja notiek ekstravazācija, zāles nedrīkst ievadīt ar tiešu injekciju perifērajā vēnā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu venookluzīvā slimība ir nozīmīga komplikācija, kas var rasties melfalāna terapijas laikā.

<u>Kontrole</u>

Tā kā melfalāns ir spēcīgs mielosupresīvs līdzeklis, ir svarīgi pievērst rūpīgu uzmanību asinsainas kontrolēšanai, lai izvairītos no pārmērīgas mielosupresijas iespējamības un neatgriezeniskas kaulu smadzeņu aplāzijas vai neatgriezeniskas kaulu smadzeņu mazspējas riska.
Pēc ārstēšanas beigām citopēnija var turpināt samazināties. Tāpēc pirmo patoloģiska, liela leikocītu skaita krituma pazīmju vai smagas trombocitopēnijas gadījumā ārstēšana uz laiku jāpārtrauc.
PHELINUN jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri nesen saņēma staru terapiju vai ķīmijterapiju, jo palielinās toksiskā ietekme uz kaulu smadzenēm.

Ieteicams nodrošināt pacientiem pietiekamu hidratāciju un forsētu diurēzi, kā arī profilaktisku pretinfekcijas līdzekļu lietošanu (pret baktērijām, sēnītēm, vīrusiem). Vajadzības gadījumā jāapsver asins preparātu ievadīšana.
Ieteicams kontrolēt vispārējo veselības stāvokli un nieru stāvokli pacientiem, kuri saņem lielas *PHELINUN* devas.

Pacientiem, kuri saņem lielas intravenozas *PHELINUN* devas apvienojumā ar autologu kaulu smadzeņu saglabāšanu, caurejas, vemšanas un stomatīta sastopamība kļūst par devu ierobežojošo toksicitāti. Iepriekšēja terapija ar ciklofosfamīdu samazina lielu *PHELINUN* devu izraisīto kuņģa un zarnu trakta bojājumu smaguma pakāpi, un sīkāka informācija ir atrodama zinātniskajās publikācijās.

Mutagenitāte

Melfalāns ir mutagēns dzīvniekiem, un ar šīm zālēm ārstētajiem pacientiem ir novērotas hromosomu aberācijas.

Kancerogenitāte

Akūta mieloleikoze (AML) un mielodisplastiskie sindromi
Ziņots, ka melfalāns veicina leikozi (akūtu leikozi un mielodispastiskos sindromus). Ziņots par akūtu leikozi, kas radusies pēc melfalāna terapijas, ārstējot tādas slimības kā amiloīda, ļaundabīga melanoma, multiplā melanoma, makroglobulinēmija, aukstuma aglutinīna sindroms un olnīcu vēzis. Apsverot melfalāna lietošanu, leikozes veicināšanas risks jālīdzsvaro ar potenciālo terapeitisko ieguvumu, it īpaši, ja to lieto kombinācijā ar talidomīdu vai lenalidomīdu un prednizonu, jo ir atklāts, ka šīs kombinācijas var paaugstināt leikozi veicinošo risku. Pirms terapijas, tās laikā un pēc tās ārstam ir jāizmeklē pacienti, veicot parastās pārbaudes, lai agrīni konstatētu vēzi un nepieciešamības gadījumā sāktu ārstēšanu.

Norobežoti audzēji
Alkilējošu līdzekļu lietošana bija sasaistīta ar sekundāra primārā ļaundabīgā audzēja (*Secondary Primary Malignancy — SPM*) attīstību. Īpaši tad, ja melfalānu lieto kombinācijā ar lenalidomīdu un prednizonu, un mazākā mērā, to lietojot kombinācijā ar talidomīdu un prednizonu, tas bija saistīts ar norobežotu *SPM* paaugstinātu iespējamību gados vecākiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiplo mielomu.

Trombemboliskās komplikācijas

Melfalāna lietošana kombinācijā ar lenalidomīdu un prednizonu vai talidomīdu, vai deksametazonu bija saistīta ar paaugstinātu trombembolisko komplikāciju risku.
Īpaši pacientiem ar paaugstināta trombožu riska faktoriem jāapsver antitrombotiskie profilakses pasākumi (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).
Ja pacientam rodas trombemboliskas komplikācijas, ārstēšana ir jāpārtrauc un jāuzsāk standarta antikoagulantu terapija. Tiklīdz pacienta stāvoklis ar antikoagulantu terapiju ir stabilizēts un trombembolijas incidenta komplikācijas tiek kontrolētas, melfalānu var atsākt lietot kombinācijā ar lenalidomīdu un prednizonu vai ar talidomīdu un prednizonu, vai deksametazonu sākotnējā devā, pamatojoties uz risku un ieguvumu izvērtējumu. Ārstēšanas ar melfalānu laikā pacientam jāturpina saņemt antikoagulantu terapiju.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var būt izteikti nomākta kaulu smadzeņu darbība, šie pacienti ir rūpīgi jākontrolē.

Melfalāna klīrenss var būt samazināts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuriem var būt arī urēmiska kaulu smadzeņu supresija. Tāpēc var būt jāsamazina deva, un šie pacienti ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Melfalāna drošums un efektivitāte pēc *allo-HSCT* bērniem ar AML vecumā līdz 2 gadiem nav noteikti, jo drošuma un kopējās dzīvildzes (*Overall Survival — OS*) dati šajā vecuma grupā netiek ziņoti atsevišķi (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Melfalāna drošums un efektivitāte, lietojot sagatavojošajā terapijā pirms *allo-HSCT* bērniem ar ALL vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīti.

Melfalānu nedrīkst lietot kā sagatavojošo terapiju pirms *allo-HSCT* pusaudžiem ar AML vecumā pēc 12 gadiem, jo ir paaugstināts ar saglabāšanu saistītās mirstības rādītājs (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Etilspirts

PHELINUN 50 mg pulveris un šķīdinātājs koncentrēta infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles satur 0,4 g alkohola (etilspirta) katrā šķīdinātāja flakonā, kas ir līdzvērtīgi 42 mg/ml (0,42 % w/v). Alkohola daudzums 10 ml šo zāļu ir līdzvērtīgs 10 ml alus vai 4 ml vīna.

PHELINUN 200 mg pulveris un šķīdinātājs koncentrēta infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles satur 1,6 g alkohola (etilspirta) katrā šķīdinātāja flakonā, kas ir līdzvērtīgi 42 mg/ml (0,42 % w/v). Alkohola daudzums 40 ml šo zāļu ir līdzvērtīgs 40 ml alus vai 17 ml vīna.

Salīdzinājumam, pieaugušajam, kurš izdzer glāzi vīna vai 500 ml alus, alkohola koncentrācija asinīs būs apmēram 50 mg/100 ml.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur propilēnglikolu vai etilspirtu, var izraisīt etilspirta uzkrāšanos un izraisīt blakusparādības, it īpaši maziem bērniem ar zemu vai nenobriedušu vielmaiņas kapacitāti.

Pieaugušie
Šo zāļu deva 200 mg/m^2, lietojot pieaugušajam ar ķermeņa masu 70 kg, izraisīs 40 mg/kg etilspirta iedarbību, kas var izraisīt alkohola koncentrācijas asinīs paaugstināšanos par aptuveni 6,67 mg/100 ml. Alkohola daudzums šajās zālēs, visticamāk, neietekmēs pieaugušos.

Bērni un pusaudži
Šo zāļu deva 240 mg/m^2, lietojot 8 gadus vecam bērnam ar ķermeņa masu 30 kg, izraisīs 76,8 mg/kg etilspirta iedarbību, kas var izraisīt alkohola koncentrācijas paaugstināšanos asinīs par aptuveni 12,8 mg/100 ml.

Šo zāļu deva 240 mg/m^2, lietojot 12 gadus vecam pusaudzim ar ķermeņa masu 40 kg, izraisīs 110 mg/kg etilspirta iedarbību, kas var izraisīt alkohola koncentrācijas asinīs paaugstināšanos par aptuveni 18,3 mg/100 ml.

Alkohola daudzums šajā preparātā, visticamāk, ietekmēs bērnus un pusaudžus. Šī ietekme var izpausties kā miegainība un uzvedības izmaiņas. Tas var arī ietekmēt spēju koncentrēties un piedalīties fiziskās aktivitātēs.
Tas jāņem vērā bērniem un pusaudžiem, kā arī paaugstināta augsta riska grupām, piemēram, pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

Propilēnglikols

PHELINUN 50 mg pulveris un šķīdinātājs koncentrēta infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles satur 6,2 g propilēnglikola katros 10 ml šķīdinātāja, kas ir līdzvērtīgi 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg pulveris un šķīdinātājs koncentrēta infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles satur 24,9 g propilēnglikola katros 40 ml šķīdinātāja, kas ir līdzvērtīgi 0,62 g/ml.

Vienlaicīga lietošana ar jebkuru spirta dehidrogenāzes substrātu, piemēram, etilspirtu, var izraisīt nopietnas blakusparādības bērniem, kas jaunāki par 5 gadiem.

Lai gan propilēnglikols neizraisa reproduktīvo vai attīstības toksicitāti dzīvniekiem vai cilvēkiem, tas var iekļūt auglī un ir atrodams pienā. Tāpēc propilēnglikola lietošana grūtniecēm vai ar krūti barojošām pacientēm jāapsver katrā gadījumā individuāli.

Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem ir nepieciešama medicīniska kontrole, jo ziņots par dažādām ar propilēnglikolu saistītām blakusparādībām, piemēram, nieru darbības traucējumiem (akūtu tubulāru nekrozi), akūtu nieru mazspēju un aknu darbības traucējumiem.

Lietojot propilēnglikolu lielās devās vai ilgstoši, ziņots par dažādām blakusparādībām, piemēram, hiperosmolalitāti, laktacidozi, nieru darbības traucējumiem (akūtu tubulāru nekrozi), akūtu nieru mazspēju, kardiotoksicitāti (aritmiju, hipotensiju), centrālās nervu sistēmas traucējumiem (depresiju, komu, krampjiem), elpošanas nomākumu, aizdusu, aknu darbības traucējumiem, hemolītisku reakciju (intravaskulāru hemolīzi) un hemoglobinūriju vai multiorgānu disfunkciju.
Blakusparādības parasti izzūd, pārtraucot lietot propilēnglikolu, un smagākos gadījumos – pēc hemodialīzes.

Nepieciešama medicīniska kontrole.

Nātrijs

PHELINUN 50 mg pulveris un šķīdinātājs koncentrēta infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

PHELINUN 200 mg pulveris un šķīdinātājs koncentrēta infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles satur 62,52 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 3 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nalidikskābe

Lielu *PHELINUN* devu intravenoza ievadīšana kopā ar nalidikskābi bērniem ir izraisīja hemorāģisko enterokolītu ar letālu iznākumu. Jāizvairās no ārstēšanas ar melfalānu kombinācijā ar nalidiksīnskābi.

Busulfāns

Saistībā ar busulfāna-melfalāna shēmu pediatriskajā populācijā ziņots, ka melfalāna lietošana mazāk nekā 24 stundas pēc pēdējās perorālās busulfāna devas var ietekmēt toksicitātes attīstību.

Ciklosporīns

Nieru darbības traucējumi ir aprakstīti pacientiem ar kaulu smadzeņu transplantātu, kuriem veikta sagatavojošā terapija ar lielu intravenozu melfalāna devu un kuri pēc tam saņēma ciklosporīnu, lai novērstu transplantāta atgrūšanas slimību.

Novājinātas dzīvas vakcīnas

Aprakstīts vispārējas slimības, kurai var būt letāls iznākums, risks. Risks ir paaugstināts pacientiem, kuriem pamatslimības dēļ jau ir imūnsupresija. Jāizmanto inaktivētas vakcīnas, ja tādas pastāv (poliomielīts).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Tāpat kā visu citotoksisko terapiju gadījumā, vīriešiem un sievietēm, kuri saņem melfalānu, jāizmanto efektīvas, uzticamas kontracepcijas metodes līdz sešiem mēnešiem pēc ārstēšanas beigām.

Grūtniecība

Dati par melfalāna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Risks cilvēkiem nav zināms, bet, ņemot vērā melfalāna mutagēnās īpašības un strukturālo līdzību ar zināmiem teratogēniem savienojumiem, ir iespējams, ka melfalāns var izraisīt iedzimtas anomālijas ārstēto pacientu pēcnācējiem.
Ja vien iespējams, jāizvairās no melfalāna izmantošanas pretvēža terapijā grūtniecēm, īpaši grūtniecības pirmajā trimestrī. Katrā gadījumā jāizvērtē, vai ārstēšanas sniegtais ieguvums atsver potenciālo risku auglim.
HSCT ir kontrindicēta grūtniecēm. Tāpēc melfalāna lietošana šajā indikācijā grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai melfalāns vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Mutagēno īpašību dēļ melfalāns ir kontrindicēts krūts barošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Melfalāns nomāc olnīcu darbību sievietēm pirms menopauzes un nozīmīgam skaitam pacienšu izraisa amenoreju.
Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka melfalāns var negatīvi ietekmēt spermatoģenēzi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc ir iespējams, ka melfalāns var izraisīt īslaicīgu vai paliekošu sterilitāti vīriešiem. Pirms ārstēšanas ieteicama spermas kriokonservācija.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Melfalāns mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Noteiktas melfalāna nevēlamās blakusparādības, piemēram, slikta dūša un vemšana, var ietekmēt šo spēju. Šīs zāles arī satur alkoholu, kas var ietekmēt bērnus un pusaudžus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija hematoloģiska un kuņģa un zarnu trakta toksicitāte, kā arī imūnās sistēmas traucējumi, un tās tiek uzskatītas par paredzamām mielosupresijas sekām. Galvenie ziņotie saslimstības un mirstības cēloņi *allo-HSCT* gadījumā bija infekcijas, akūta un hroniska transplantāta reakcijas pret saimnieku slimība (*Graft versus Host Disease — GvHD*). Bieži ziņots arī par kaulu smadzeņu mazspēju, stomatītu, gļotādu iekaisumu, kuņģa un zarnu trakta asiņošanu, caureju, sliktu dūšu, vemšanu, amenoreju, olnīcu darbības traucējumiem un priekšlaicīgu menopauzi.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības (NBP) tika noskaidrotas no informācijas par citām melfalānu saturošām zālēm, zinātniskajās publikācijās meklētajos datos un Eiropas datubāzē *EudraVigilance* atrodamajā informācijā par melfalāna lietošanu kombinētajā terapijā saistībā ar *allo-HSCT*. Izņemot Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi, ko konstatēja tikai

vienam pacientam, tabulā ir iekļautas ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas bijušas vismaz diviem pacientiem.
Sastopamības biežums: ļoti bieži (≥1/10), bieži (no ≥1/100 līdz <1/10), retāk (no ≥1/1000 līdz <1/100), reti (no ≥1/10 000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

***MedDRA* orgānu sistēmas klasifikācija**	**Biežums**	**Nevēlamās blakusparādības**
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Infekcija
	Retāk	Septiskais šoks
Labdabīgi, ļaundabīgi un nezināmas etioloģijas audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	Sekundārs primārais ļaundabīgais audzējs Sekundāra akūta mieloleikoze Mielodisplastiskais sindroms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Mielosupresija, kas izraisa Neitropēniju Trombocitopēniju Anēmiju
	Retāk	Trombotiska mikroangiopātija
	Reti	Hemolītiskā anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Akūta transplantāta atgrūšanas slimība Hroniska transplantāta atgrūšanas slimība
	Reti	Paaugstināta jutība (nātrene, tūska, izsitumi un anafilaktiskais šoks)
	Nav zināmi	Hemofagocītiska limfohistiocitoze
Nervu sistēmas traucējumi	Retāk	Intrakraniāla asiņošana
Sirds funkcijas traucējumi	Reti	Sirdsdarbības apstāšanās
	Nav zināmi	Sirds mazspēja Kardiomiopātija Izsvīdums perikardā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Asiņošana Dziļo vēnu tromboze Plaušu embolija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	Retāk	Intersticiālā plaušu slimība Plaušu fibroze Idiopātiskas pneimonijas sindroms Plaušu asiņošana Elpošanas mazspēja Akūts respiratorā distresa sindroms Pneimonīts
	Nav zināmi	Plaušu hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, Slikta dūša Vemšana Stomatīts

MedDRA orgānu sistēmas klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
		Gastrointestināla asiņošana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Hepatotoksicitāte Venookluzīva aknu slimība
	Reti	Aknu funkcionālo testu novirzes Dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Alopēcija pēc lielas devas
	Bieži	Alopēcija pēc tradicionālās devas
	Retāk	Makulopapulozi izsitumi Alopēcija
	Reti	Nieze
	Nav zināmi	Stīvensa-Džonsona sindroms Toksiska epidermas nekrolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Akūts nieru bojājums Nieru mazspēja
	Nav zināmi	Hemorāģisks cistīts Nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Amenoreja Olnīcu mazspēja Olnīcu traucējumi Priekšlaicīga menopauze Azoospermija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Gļotādu iekaisums Multiorgānu disfunkcijas sindroms Drudzis
	Retāk	Karstuma sajūta Parestēzija
Izmeklējumi	Nav zināms	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kaut gan infekcijas un *GvHD* nav tieši saistītas ar melfalānu, tie bija galvenie saslimstības un mirstības cēloņi, īpaši alogēnas transplantācijas gadījumā.

Infekcijas un infestācijas

Visiem mērķa populācijas pacientiem ir infekciju risks, jo viņiem ir imūndeficīta stāvoklis. Melfalāna izraisītā mielosupresija un imūnsupresīvā ietekme var veicināt infekciju attīstību, kam vissmagākajās izpausmēs var būt letāls iznākums. Profilaktiskie pasākumi, piemēram, pretinfekcijas līdzekļu lietošanu, var būt lietderīgi.

Transplantāta atgrūšanas slimība

Transplantāta atgrūšanas slimība (*GvHD*) ir ļoti bieži sastopama komplikācija alogēnas *HSCT* gadījumā. Līdz ≈ 60 % pacientu attīstās akūta un/vai hroniska *GvHD*. *GvHD* smaguma pakāpe var svārstīties no vieglas līdz pat letālai vissmagākajās slimības izpausmes formās.
GvHD var novērst, profilaktiski lietojot imūnsupresīvu terapiju pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas.

Pediatriskā populācija

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības

Pamatojoties uz drošuma ziņojumiem zinātniskajās publikācijās , šķiet, ka bērni ir uzņēmīgāki nekā pieaugušie pret respiratoro komplikāciju attīstību. Par letālu respiratoro komplikāciju rašanos zīdaiņiem līdz 2 gadu vecumam ziņots biežāk nekā bērniem un pusaudžiem.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pamatojoties uz drošuma ziņojumiem zinātniskajās publikācijās, šķiet, ka bērni ir uzņēmīgāki pret kuņģa un zarnu trakta komplikāciju attīstību.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Iespējamākās akūtas intravenozas pārdozēšanas pazīmes ir ietekme uz kuņģa un zarnu traktu, tai skaitā slikta dūša un vemšana. Var rasties arī kuņģa un zarnu trakta gļotādu bojājums. Pēc intravenozas pārdozēšanas ziņots par caureju, reizēm asiņainu,. Galvenā toksiskā ietekme ir kaulu smadzeņu supresija, kas izraisa anēmiju, neitropēniju un trombocitopēniju.

Ārstēšana

Specifiska antidota nav. Rūpīgi jākontrolēe asinsaina vismaz četras nedēļas pēc pārdozēšanas, līdz ir pierādījumi par atveseļošanos.
Ārstēšanai jābūt simptomātiskai: asins pārliešana, antibiotiku terapija, asinsrades augšanas faktori, ja nepieciešams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, slāpekļa iprīta analogi, ATĶ kods: L01AA03.

Darbības mehānisms

Melfalāns ir bifunkcionāls alkilējošs līdzeklis, kas novērš DNS atdalīšanos un replikāciju. Karbonātjonu starpproduktu veidošanās no abām bis-2-hloretilgrupām nodrošina alkilēšanu, kas notiek, kovalenti saistoties ar DNS guanīna 7-slāpekli, savstarpēji sasaistot abus DNS pavedienus un tādējādi novēršot šūnu replikāciju.

Klīniskais drošums un efektivitāte

Dokumentētie dati par *PHELINUN* drošumu un efektivitāti kombinācijā ar citām citotoksiskām zālēm iegūti zinātnisko publikāciju apskatā. Kopumā pētījumos ziņoti efektivitātes rezultāti par 3096 pacientiem, no kuriem 607 pacienti piedalījās pētījumos, kuros ziņoti rezultāti tikai par pediatrisko populāciju (līdz 18 gadu vecumam). Šo pētījumu mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (*Overall Survival — OS*), dzīvildze bez slimības progresēšanas (*Disease-Free Survival — DFS*),

dzīvildze bez slimības izpausmēm (*Event-Free Survival — EFS*) un mirstība, kas nav saistīta ar recidīvu (*Non-Relapse Mortality — NRM*). Tālāk tekstā apkopoti rezultāti no publicētajiem klīniskajiem pētījumiem, kas pamato melfalāna efektivitāti, nodalot rezultātus pieaugušo un pediatriskajā populācijā.

Pieaugušie

Baron et al., 2015
Šajā retrospektīvajā pētījumā, kuru veica Eiropas Asiņu un kaulu smadzeņu transplantācijas organizācijas Akūtās leikozes darba grupa, tika salīdzināti iznākumi 394 AML pacientu kohortā, kuri no brāļa vai māsas saņēma *HSCT* pēc fludarabīna-busulfāna (n=218) vai fludarabīna-melfalāna (n=176) kombinētās terapijas. Busulfāna deva bija diapazonā no 7,1 līdz 8,9 mg/kg (iekšķīgi) vai no 6,0 līdz 6,9 mg/kg (intravenozi); melfalāna deva bija diapazonā no 130 līdz 150 mg/m^2. Tās abas uzskata par *RIC* terapiju.
Salīdzinot ar fludarabīna-busulfāna (FB) kombināciju, fludarabīna-melfalāna (FM) kombinācija statistiski nozīmīgi samazināja AML pacientu recidīva risku pēc 2 gadiem (FM 20 %, FB 30 %; p=0,007), kas tika apstiprināts daudzfaktoru analīzē (RA 0,5; 95 % TI 0,3–0,8, p=0,01).

Kawamura et al., 2017
Šajā Japānā veiktajā retrospektīvajā pētījumā tika salīdzināti transplantācijas iznākumi 50 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar AML, ALL vai MDS pēc fludarabīna un melfalāna kombinētās terapijas (140 mg/m^2 i. v.) (FM, n=423), fludarabīna un vidēju busulfāna devu kombinētās terapijas (6,4 mg/kg i. v.) (FB2, n=463) un fludarabīna un lielu busulfāna devu kombinētās terapijas (12,8 mg/kg i. v.) (FB4, n=721). FM un FB2 uzskata par *RIC* shēmām, un FB4 uzskata par *MAC* shēmu. Salīdzinot ar fludarabīna un vidēju busulfāna devu kombināciju (FB2), fludarabīna un melfalāna kombinācija statistiski nozīmīgi samazināja recidīva risku AML/ALL/MDS pacientiem pēc 3 gadiem (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; p=0,0027), kas tika apstiprināts daudzfaktoru analīzē (RA 0,56; 95 % TI 0,42–0,74, p<0,001).

Eom et al., 2013
Šis gadījumu-kontroles pētījums tika veikts Dienvidkorejā augsta riska ALL pacientiem pirmās vai otrās pilnīgas remisijas laikā, un tajā salīdzināja iznākumus pēc *RIC* (melfalāns 140 mg/m^2 un fludarabīns 150 mg/m^2; n=60) vai *MAC* (TBI 13,2 Gy + ciklofosfamīds 120 mg/kg; n=120) *allo-HSCT*. *OS* rādītājs pēc 5 gadiem fludarabīna un melfalāna kombinācijai bija 54,5 %. Augsta riska ALL pacientiem *OS* rādītāji pēc 5 gadiem fludarabīna un melfalāna kombinācijas grupā statistiski nozīmīgi neatšķīrās, salīdzinot ar TBI-ciklofosfamīda kombināciju, kaut gan *RIC* pacienti bija vecāki un viņiem bija vairāk blakusslimību, tāpēc mieloablatīva sagatavojošā terapija viņiem nebija piemērota.

Pediatriskā populācija

Ļaundabīgas hematoloģiskās slimības
Trijos retrospektīvajos pētījumos pierādīja *PHELINUN* drošumu un efektivitāti kombinācijā ar citām citotoksiskām zālēm pirms alogēnas *HSCT* pediatriskajā populācijā ar ļaundabīgām hematoloģiskajām slimībām, tai skaitā AML un MDS.

Lucchini et al. 2017
Šajā retrospektīvajā pētījumā, kuru veica Eiropas Asiņu un kaulu smadzeņu transplantācijas organizācijas Akūtās leikozes darba grupa, tika salīdzināti iznākumi no >2 līdz <18 gadus veciem bērniem, kuri saņēma pirmo alogēno *HSCT* no saderīga donora, kas ir bērna brālis vai māsa, vai no neradniecīga donora, un to veica AML pirmās pilnīgas remisijas laikā (*CR1*) pēc busulfāna-ciklofosfamīda-melfalāna (140 mg/m^2) (n=133), busulfāna-ciklofosfamīda (n=389) vai TBI-ciklofosfamīda (n=109) kombinētās terapijas. Tās visas uzskata par *MAC* terapiju.
Salīdzinot ar TBI-ciklofosfamīda (TBICy) un busulfāna-ciklofosfamīda (BuCy) kombināciju, busulfāna-ciklofosfamīda-melfalāna (BuCyMel) kombinācija statistiski nozīmīgi samazināja recidīva risku pēc 5 gadiem: (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %; p<0,01), kas tika apstiprināts daudzfaktoru analīzē (OR 0,44; 95 % TI 0,25–0,80; p<0,01).

OS rādītājs un *NRM* rādītājs pēc 5 gadiem BuCyMel terapijai bija attiecīgi 76,6 % un 10,8 %, un daudzfaktoru analīzē *OS* vai *NRM* rādītāji pēc 5 gadiem starp grupām statistiski nozīmīgi neatšķīrās.

Locatelli et al., 2015
Šajā retrospektīvajā pētījumā, kuru veica *AIEOP* grupa, tika analizēti rezultāti 143 bērniem, tai skaitā 39 pacientiem vecumā no 0 līdz 1 gadam un 17 pacientiem vecumā no 1 līdz 2 gadiem, kuri saņēma *allo-HSCT* remisijas konsolidācijai pēc AML *CR1* sasniegšanas. Sagatavojošai terapijai izmantoja busulfānu, ciklofosfamīdu un melfalānu (140 mg/m^2).
Apakšgrupu analīzē dažādās vecuma kategorijās (<1 gads, 1–2 gadi, 2–10 gadi, >10 gadi) nebija statistiski nozīmīgu dzīvildzes bez slimības izpausmēm atšķirību pēc 8 gadiem. Saistības starp vecumu un *OS* un *TRM* mērķa kritērijiem analīzes rezultāti netika ziņoti.

Strahm et al., 2011
Šajā retrospektīvajā pētījumā, kuru veica Eiropas Bērnu mielodisplastisko sindromu darba grupa, tika analizēti 97 bērni ar MDS, kuri ārstēti ar *allo-HSCT* pēc BuCyMel indukcijas terapijas (melfalāna 140 mg/m^2 vienreizēja deva). *OS* rādītājs bija 63 %, *EFS* rādītājs bija 59 %, un recidīva rādītājs pēc 5 gadiem bija 21 %.

Lucchini et al. 2017. gada pētījumā netika iekļauti bērni vecumā līdz diviem gadiem, un *Locatelli et al.* 2015. gada pētījumā netika atsevišķi ziņotas šīs vecuma kategorijas *OS*, drošuma dati un *TRM* rādītāji. Turklāt *Sauer et al.* 2019. gada pētījumā, kurā tika vērtēta BuCyMel terapija bērniem ar AML, *TRM* korelēja ar vecumu: 9 % rādītājs bērniem vecumā līdz 12 gadiem un 31 % rādītājs vecākiem bērniem un pusaudžiem. Tāpēc drošums un efektivitāte <2 gadus veciem bērniem ar AML nav pierādīti, un melfalānu nedrīkst lietot >12 gadus veciem bērniem ar AML (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neļaundabīgas hematoloģiskās slimības
Desmit pētījumos tika vērtēts *PHELINUN* drošums un efektivitāte kombinācijā ar citām citotoksiskām zālēm pirms alogēnas *HSCT* kopumā 504 pacientiem, tai skaitā bērniem (vecumā no 2 mēnešiem līdz 18 gadiem), ar neļaundabīgām hematoloģiskām slimībām, tai skaitā talasēmiju, sirpjveida šūnu anēmiju, hemofagocītisku limfohistiocitozi (HLH) un ar X hromosomu saistītu limfoproliferatīvu slimību, kombinētu imūndeficītu un parastu mainīgu imūndeficītu, smagu kombinētu imūndeficītu (SKID), kaulu smadzeņu mazspējas traucējumiem, kas nav Fankoni anēmija, un ar vielmaiņas traucējumiem.
Vairumā pētījumu kā *RIC* shēmu izmantoja alemtuzumabu, fludarabīnu un melfalānu 140 mg/m^2. Lielāko pētījumu veica *Marsh et al.* 2015. gadā.

Marsh et al. 2015
Šajā retrospektīvajā *allo-HSCT* pētījumā neļaundabīgu hematoloģisko slimību pacientiem 210 bērni saņēma *RIC* shēmu ar alemtuzumabu, fludarabīnu un melfalānu 140 mg/m^2. Ziņotā *OS* pēc 1 gada bija 78 % un pēc 3 gadiem — 69 %. Triju gadu *EFS* bija 84 % pacientiem, kuriem saņēma saglabāšanu no radniecīga donora ar saderīgiem cilvēka leikocītu antigēniem (*HLA*), salīdzinot ar *EFS* rādītāju 64 %, 57 % un 14 % pacientiem, kuriem attiecīgi veica saglabāšanu no saderīga neradniecīga donora, no donora ar vienu nesaderīgu alēli un no donora ar divām nesaderīgām alēlēm (P <0,001). Transplantāta zaudēšanas dēļ 5 % pacientu bija nepieciešama atkārtota transplantācija.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Iekšķīgi lietota melfalāna uzsūkšanās ir ļoti mainīga gan attiecībā uz laiku, kad zālēs pirmoreiz parādās asins plazmā, gan maksimālo koncentrāciju plazmā.
Melfalāna absolūtas biopieejamības pētījumos vidējā absolūtā biopieejamība bija robežās no 56 līdz 85 %.
Lai izvairītos no uzsūkšanās mainības saistībā ar mieloablatīvo terapiju, var izmantot intravenozu ievadīšanu.

Izkliede

Melfalāns izplatās lielākajā daļā organisma audu. Tas vidēji spēcīgi saistās ar plazmas proteīniem, un ziņotais saistīšanās diapazons ir no 69 % līdz 78 %. Pierādīts, ka saistīšanās ar proteīniem ir lineāra tādā plazmas koncentrācijas diapazonā, kādu parasti sasniedz standarta devu terapijā, bet saistīšanās var kļūt atkarīga no koncentrācijas tādu koncentrāciju gadījumā, kādas novēro lielu devu terapijā. Seruma albumīns ir galvenais saistīšanās proteīns, ar kuru saistās 55–60 %, un 20 % saistās ar α1-skābes glikoproteīnu. Turklāt melfalāna saistīšanās pētījumos atklāts, ka pastāv neatgriezenisks komponents, kas attiecināms uz plazmas proteīnu alkilēšanas reakciju.

28 pacientiem ar dažādiem ļaundabīgajiem audzējiem, kuriem ievadīja devas no 70 līdz 200 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma 2–20 minūšu ilgas infūzijas veidā, vidējais izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā un centrālajā nodalījumā bija attiecīgi 40,2 ± 18,3 litri un 18,2 ± 11,7 litri.

Melfalānam ir ierobežotas spējas šķērsot hematoencefālisko barjeru. Vairāki pētnieki ir ņēmuši cerebrospinālā šķidruma paraugus un nav atklājuši izmērāmu zāļu daudzumu. Vienā lielu devu pētījumā bērniem tika novērota zema zāļu koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā (~10 % no koncentrācijas plazmā).

Biotransformācija

Melfalāna ķīmiskā hidrolizēšana par monohidroksimelfalānu un dihidroksimelfalānu ir svarīgākais metabolisma ceļš pieaugušajiem. Šie metabolīti ir neaktīvi.

In vivo un *in vitro* dati liecina, ka galvenais zāļu eliminācijas pusperiodu noteicošais faktors cilvēkiem ir spontāna noārdīšanās, nevis enzimātisks metabolisms.

Eliminācija

15 bērniem un 11 pieaugušajiem, kuri saņēma lielas intravenozas melfalāna devas (140 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma) ar forsētu diurēzi, vidējais sākotnējais un terminālais eliminācijas pusperiods bija attiecīgi 6,5 ± 3,6 min un 41,4 ± 16,5 min. Vidējais sākotnējais un terminālais eliminācijas pusperiods attiecīgi 8,8 ± 6,6 min un 73,1 ± 45,9 min tika reģistrēts 28 pacientiem ar dažādiem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņēma devas no 70 līdz 200 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma 2–20 min ilgu infūziju veidā. Vidējais klīrenss bija 564,6 ± 159,1 ml/min.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu gadījumā var būt samazināts melfalāna klīrenss (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Korelācija starp vecumu un melfalāna klīrensu vai melfalāna terminālo eliminācijas pusperiodu nav atklāta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Mutagenitāte

Melfalāns bija mutagēns *Salmonella typhimurium* baktērijās. Melfalāns izraisīja hromosomu aberācijas *in vitro* (zīdītāju šūnās) un *in vivo* (grauzējiem).
Klīniskā informācija par melfalāna potenciālo toksicitāti ir sniegta 4.4. un 4.6. apakšpunktā.

Kancerogenitāte

Ziņots, ka melfalāns, līdzīgi kā citi alkilējoši līdzekļi, veicina leikozi. Ir ziņots par akūtu leikozi, kas radusies pēc melfalāna terapijas, ārstējot tādas slimības kā amiloīda, ļaundabīga melanoma, multiplā melanoma, makroglobulinēmija, aukstuma aglutinīna sindroms un olnīcu vēzis.

Apsverot melfalāna lietošanu, potenciālajam terapeitiskajam ieguvumam jālīdzsvaro iespējamais risks.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo sistēmu un fertilitāti

Reproduktīvā toksicitātes pētījumos melfalāns bija teratogēns žurkām pēc vienreizējas devas iedarbības. Atkārtotu devu reproduktīvās toksicitātes pētījumos melfalāns bija toksisks mātītēm un ierosināja iedzimtus defektus.
Vienreizēja melfalāna deva peļu tēviņiem izraisīja citotoksicitāti un hromosomu aberāciju spermā. Peļu mātītēm novēroja mazuļu skaita samazināšanos metienā. Pēc zāļu iedarbības beigām mazuļu skaits metienā arī turpmāk bija samazināts, un tas bija saistīts ar mazāku folikulu skaitu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Sālsskābe (pH korekcijai) (E507)
Povidons (E1201)

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām
Propilēnglikols (E1520)
Etilspirts
Nātrija citrāts (E331)

6.2. Nesaderība

PHELINUN nav saderīgs ar infūzijas šķīdumiem, kas satur glikozi.
Ieteicams izmantot tikai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

PHELINUN 50 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Neatvērts flakons
3 gadi.

PHELINUN 200 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Neatvērts flakons
3 gadi.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

Pierādīts, ka pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 1 stundu un 30 minūtes 25 °C temperatūrā. Tāpēc kopējais laiks no sagatavošanas un atšķaidīšanas līdz infūzijas pabeigšanai nedrīkst pārsniegt 1 stundu un 30 minūtes.
No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto uzreiz pēc sagatavošanas. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst uzglabāt ledusskapī, jo var veidoties nogulsnes.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatdzesēt.
Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris

I klases stikla flakons ar pārklātu hlorbutilgumijas aizbāzni, noslēgts ar noplēšamu alumīnija vāciņu.

Šķīdinātājs

I klases stikla flakons ar pārklātu hlorbutilgumijas aizbāzni, noslēgts ar noplēšamu alumīnija vāciņu.

Iepakojuma lielums: viens flakons ar 50 mg vai 200 mg melfalāna un viens flakons ar 10 ml vai 40 ml šķīdinātāja.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

PHELINUN šķīduma pagatavošana

Pulveris jāatšķaida uzreiz pēc flakona atvēršanas.
PHELINUN jāpagatavo temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sajaucot liofilizēto pulveri ar 10 ml vai 40 ml šķīdinātāja un uzreiz sākot enerģiski kratīt flakonu, līdz tiek iegūts dzidrs šķīdums bez redzamām daļiņām. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu bez daļiņām.
Ja koncentrātu caur injicēšanas portu neievada ātri tekošā infūzijas šķīdumā, sagatavotais šķīdums pirms ievadīšanas ir papildus jāatšķaida ar atbilstošu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju no 0,45 līdz 4,0 mg/ml.
PHELINUN koncentrātam un šķīdumam ir ierobežota stabilitāte, un tie jāpagatavo tieši pirms lietošanas.
Maksimālais laiks no šķīduma pagatavošanas un atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām līdz infūzijas pabeigšanai ir 1 stunda 30 minūtes.

Rīkošanās un likvidēšana

PHELINUN jāpagatavo lietošanai īpaši paredzētā pagatavošanas zonā. Veselības aprūpes speciālistiem jāizmanto atbilstošs aprīkojums, tai skaitā apģērbs ar garām piedurknēm, sejas aizsargs, aizsargcepure, aizsargbrilles, sterili vienreizējas lietošanas cimdi, darba virsmas aizsargpārklāji, tvertnes un maisi atkritumu savākšanai. Visas bojātās tvertnes jāuzskata par piesārņotiem atkritumiem un ar tiem jārīkojas, ievērojot tādus pašus piesardzības pasākumus. Veselības aprūpes speciālistiem vai medicīnas darbiniekiem jāievēro procedūras par drošu rīkošanos ar pretaudzēju līdzekļiem un to likvidēšanu, kā arī jāņem vērā spēkā esošie ieteikumi par citotoksiskām zālēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 16. novembrī.
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PHELINUN 50 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

melphalan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens pulvera flakons satur 50 mg melfalāna (melfalāna hidrohlorīda veidā)

Pēc sagatavošanas ar 10 ml šķīdinātāja iegūtā šķīduma koncentrācija ir 5 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Pulveris: sālsskābe un povidons.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām, propilēnglikols, etilspirts un nātrija citrāts. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons ar 50 mg pulvera
Viens flakons ar 10 ml šķīdinātāja

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks līdzeklis

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc sagatavošanas/atšķaidīšanas: zāles jāizlieto nekavējoties.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt.
Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1487/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pulvera flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PHELINUN 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

melphalan

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg

6. CITA

Citotoksisks līdzeklis

ADIENNE S.r.l. S.U.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Šķīdinātāja flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PHELINUN 50 mg šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS VEIDS

Tikai šķīdināšanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 ml

6. CITA

ADIENNE S.r.l. S.U.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PHELINUN 200 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

melphalan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens pulvera flakons satur 200 mg melfalāna (melfalāna hidrohlorīda veidā)

Pēc sagatavošanas ar 40 ml šķīdinātāja iegūtā šķīduma koncentrācija ir 5 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Pulveris: sālsskābe un povidons.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām, propilēnglikols, etilspirts un nātrija citrāts. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons ar 200 mg pulvera
Viens flakons ar 40 ml šķīdinātāja

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks līdzeklis

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc sagatavošanas/atšķaidīšanas: zāles jāizlieto nekavējoties.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt.
Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1487/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pulvera flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PHELINUN 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

melphalan

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens pulvera flakons satur 200 mg melfalāna (melfalāna hidrohlorīda veidā)

Pēc sagatavošanas ar 40 ml šķīdinātāja iegūtā šķīduma koncentrācija ir 5 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sālsskābe un povidons. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons ar 200 mg pulvera

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks līdzeklis

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc sagatavošanas/atšķaidīšanas: zāles jāizlieto nekavējoties.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt.
Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1487/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Šķīdinātāja flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PHELINUN 200 mg šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS VEIDS

Tikai šķīdināšanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 ml

6. CITA

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

***PHELINUN* 50 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai**
melphalan

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *PHELINUN* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *PHELINUN* saņemšanas
3. Kā lietot *PHELINUN*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *PHELINUN*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *PHELINUN* un kādam nolūkam tās lieto

PHELINUN satur aktīvo vielu melfalānu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par citotoksiskiem līdzekļiem (saukta arī par ķīmijterapiju), un tās darbojas, samazinot noteiktu šūnu skaitu.

PHELINUN var lietot vienas pašas vai kombinācijā ar citām zālēm vai visa ķermeņa apstarošanas procedūrām, lai ārstētu šādas slimības:
- dažādu veidu kaulu smadzeņu audzējus: multiplo mielomu, akūtu limfoblastisko leikozi (saukta arī par akūtu limfocītisko leikozi jeb ALL) un akūtu mieloleikozi (AML);
- ļaundabīgu limfomu (Hodžkina limfomu un Nehodžkina limfomu) – vēzi, kas ietekmē noteikta veida baltās asins šūnas jeb limfocītus (šūnas, kas cīnās pret infekcijām);
- neiroblastomu – vēža veidu, kas aug no patoloģiskām nervu šūnām organismā;
- progresējošu olnīcu vēzi;
- progresējošu krūts vēzi.

PHELINUN kombinācijā ar citām citotoksiskām zālēm lieto arī kā sagatavojošās zāles pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas, lai ārstētu asins vēzi pieaugušajiem un ļaundabīgus un neļaundabīgus ar asinīm saistītus traucējumus bērniem.

2. Kas Jums jāzina pirms *PHELINUN* saņemšanas

Ja Jums ir kādas šaubas, noteikti konsultējieties ar ārstu.

Jums nedrīkst lietot *PHELINUN* šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret melfalānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat stāvoklī (tikai terapijai pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas) vai barojat bērnu ar krūti (skatīt 2. punktu "Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jūs saņemsiet ārstēšanu ar melfalānu, tiks rūpīgi kontrolēta Jūsu asinsaina, jo šīs zāles ir spēcīgs citotoksisks līdzeklis, kas izraisa izteiktu asins šūnu skaita samazināšanos.

Pirms ārstēšanas ar melfalānu pastāstiet ārstam, ja kaut kas no turpmāk minētā attiecas uz Jums:

- Jūs nesen saņēmāt staru terapiju vai pretvēža zāles, jo tās bieži samazina asins šūnu skaitu;

- Jums ir infekcijas pazīmes (drudzis, drebuļi utt.). Veicot ārstēšanu ar melfalānu, ārsts var Jums izrakstīt tādas zāles kā antibiotikas, pretsēnīšu līdzekļus vai pretvīrusu līdzekļus, lai novērstu infekcijas. Ārsts var arī apsvērt iespēju dot Jums asins preparātus (piemēram, sarkanās asins šūnas un trombocītus);

- Jums ir nieru darbības traucējumi vai nieru mazspēja (nieres nedarbojas pietiekami labi). Tādā gadījumā *PHELINUN* deva ir jāsamazina;

- Jums kādreiz ir bijis asins receklis vēnā (tromboze). Melfalāna lietošana kombinācijā ar lenalidomīdu un prednizonu vai talidomīdu, vai deksametazonu var paaugstināt asins recekļu veidošanās risku. Ārsts var nolemt dot Jums zāles, kas novērš to veidošanos.

Lietojot melfalānu, ieteicams uzturēt pietiekamu šķidruma līmeni organismā un veikt forsēto diurēzi (kad vēnā pa pilienam ievada lielu daudzumu šķidruma).

Lai novērstu un ārstētu infekcijas, Jums tiks dotas zāles, piemēram, pretinfekcijas līdzekļi.
Lai novērstu un ārstētu kuņģa un zarnu trakta komplikācijas, Jums tiks dotas tādas zāles kā pretvemšanas līdzekļi.

Bērni un pusaudži
Bērniem un pusaudžiem var būt augstāks nopietnu elpošanas un kuņģa-zarnu trakta komplikāciju attīstības risks. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas elpošanas vai kuņģa un zarnu trakta traucējumi.

Melfalānu nedrīkst lietot kā sagatavojošās zāles pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas pusaudžiem, kuri ir vecāki par 12 gadiem un kuriem ir akūta mieloleikoze.
Melfalāna drošums un efektivitāte, lietojot kā sagatavojošās zāles pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas nav pierādīti bērniem vecumā līdz 2 gadiem akūtas mieloleikozes un akūtas limfoblastiskās leikozes ārstēšanā.

Citas zāles un *PHELINUN*
Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

It īpaši informējiet ārstu vai medmāsu, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- citas citotoksiskas zāles (ķīmijterapija);
- nalidikskābe (antibiotika, ko lieto urīnceļu infekciju ārstēšanai). Ja to lieto kombinācijā ar melfalānu, tā bērniem var izraisīt hemorāģisko enterokolītu ar letālu iznākumu;
- busulfāns (to izmanto noteiktu vēža veidu ārstēšanā). Ziņots, ka melfalāna lietošana mazāk nekā 24 stundas pēc pēdējās iekšķīgās busulfāna devas var ietekmēt toksicitātes attīstību bērniem;
- Jums paredzēta vakcinācija vai nesen veikta vakcinācija. Tas ir tāpēc, ka dažas novājinātas dzīvās vakcīnas (piemēram, poliomielīta, masalu, parotīta un masaliņu vakcīnas) var izraisīt infekciju, kamēr Jūs ārstē ar melfalānu.

Lietojot ciklosporīnu transplantāta atgrūšanas slimības novēršanai pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas, ir ziņots par nieru darbības traucējumu gadījumiem.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Asinsrades cilmes šūnu transplantācija grūtniecēm ir kontrindicēta. Citu indikāciju gadījumā ārstēšana ar melfalānu grūtniecības laikā nav ieteicama, jo tas var izraisīt paliekošu kaitējumu auglim.

Ja Jums jau ir iestājusies grūtniecība, pirms melfalāna saņemšanas ir svarīgi konsultēties ar ārstu. Ārsts kopā ar Jums apsvērs ar melfalāna terapiju saistītos riskus un ieguvumus Jums un Jūsu bērnam.

Jums jāizmanto atbilstoši kontracepcijas pasākumi, lai izsargātos no grūtniecības, kamēr Jūs vai Jūsu dzimumpartneris saņem ārstēšanu ar melfalānu un 6 mēnešus pēc tās beigām.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai melfalāns izdalās mātes pienā. *PHELINUN* lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Melfalāns var ietekmēt olnīcas vai spermatozoīdus un var izraisīt neauglību (nespēju radīt bērnu). Sievietēm var izzust ovulācija un līdz ar to arī mēnešreizes (amenoreja). Pamatojoties uz pētījumu ar dzīvniekiem rezultātiem, vīriešiem var būt pilnīgs dzīvotspējīgu spermatozoīdu trūkums vai neliels to skaits. Tāpēc vīriešiem pirms ārstēšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanu.

Vīriešu un sieviešu kontracepcija

Vīriešiem un sievietēm, kuri saņem melfalānu, ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās beigām ieteicams izmantot efektīvus kontracepcijas pasākumus.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Šīs zāles var izraisīt sliktu dūšu un vemšanu, kas var pasliktināt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Šīs zāles satur arī alkoholu, kas var ietekmēt bērnus un pusaudžus (skatīt 2. punktu "PHELINUN satur etilspirtu (alkoholu)").

PHELINUN satur etilspirtu (alkoholu)
Šīs zāles satur 0,4 g alkohola (etilspirta) katrā šķīdinātāja flakonā, kas ir līdzvērtīgi 42 mg/ml (0,42 % w/v). Šo zāļu daudzums šķīdinātāja flakonā ir līdzvērtīgs 10 ml alus vai 4 ml vīna.

Pieaugušie
Alkohola daudzums šajās zālēs, visticamāk, neietekmēs pieaugušos.

Alkohola daudzums šajās zālēs var ietekmēt citu zāļu iedarbību.
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat citas zāles.
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Izlasiet arī informāciju punktā par grūtniecību.
Ja Jums ir atkarība no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Bērni un pusaudži
Alkohola daudzums šajā preparātā, visticamāk, ietekmēs bērnus un pusaudžus. Šī ietekme var izpausties kā miegainība un uzvedības izmaiņas. Tā var arī ietekmēt spēju koncentrēties un piedalīties fiziskās aktivitātēs. Ja Jums ir epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alkohola daudzums šajās zālēs var ietekmēt citu zāļu iedarbību.
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat citas zāles.
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Izlasiet arī informāciju punktā par grūtniecību.
Ja Jums ir atkarība no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

***PHELINUN* satur propilēnglikolu**
Šīs zāles satur 6,2 g propilēnglikola katros 10 ml šķīdinātāja, kas ir līdzvērtīgi 0,62 g/ml.
Ja Jūsu bērns ir jaunāks par 5 gadiem, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, it īpaši, ja bērnam tiek dotas citas zāles, kas satur propilēnglikolu vai alkoholu.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, nelietojiet šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts. Izlasiet arī informāciju punktā par grūtniecību.

Ja Jums ir aknu vai nieru slimība, nelietojiet šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts. Ārsts Jums var veikt papildu pārbaudes šo zāļu lietošanas laikā.

Šajās zālēs esošajam propilēnglikolam var būt tāda pati iedarbība kā iedzerot alkoholu, un tas var palielināt blakusparādību iespējamību.

Lietojiet šīs zāles tikai tad, ja tās iesaka ārsts. Ārsts Jums var veikt papildu pārbaudes šo zāļu lietošanas laikā.

***PHELINUN* satur nātriju**
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot *PHELINUN*

PHELINUN Jums vienmēr ievadīs veselības aprūpes speciālists ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā vai cilmes šūnu transplantācijā.

Ārsts aprēķinās *PHELINUN* devu atbilstoši Jūsu ķermeņa virsmas laukumam vai ķermeņa masai, Jūsu slimībai un nieru darbības stāvoklim.

Ja *PHELINUN* lieto kā ārstēšanu pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas, tās vienmēr lieto kombinācijā ar citām zālēm.

Lietošana pieaugušiem pacientiem
Ieteicamā deva ir no 100 līdz 200 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma. Devu var sadalīt vienādās daļās ievadīšanai 2 vai 3 dienas pēc kārtas.

Lietošana bērniem
Dozēšanas shēma ir šāda: viena deva no 100 līdz 240 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma. Devu var sadalīt vienādās daļās ievadīšanai 2 vai 3 dienas pēc kārtas.

Lietošana pacientiem ar pasliktinātu nieru darbību
Devu parasti samazina atkarībā no nieru darbības traucējumu smaguma pakāpes.

Ievadīšana
PHELINUN ievada ar infūziju (pa pilienam) vēnā.

Ja *PHELINUN* infūziju nejauši ievada ārpus vēnas un apkārtējos audos vai šīs zāles no vēnas noplūst apkārtējos audos, *PHELINUN* ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc, jo tās var izraisīt smagus audu bojājumus. Parasti rodas sāpes, piemēram, durstoša un dedzinoša sajūta. Ja pacients nespēj pateikt, ka izjūt sāpes, jāvēro, vai nerodas citas pazīmes, piemēram, apsārtums un pietūkums injekcijas vietā.

Ja Jums *PHELINUN* ievadīts vairāk nekā noteikts
Ja domājat, ka Jums ir ievadīta pārāk liela deva vai ir izlaista deva, pasakiet to ārstam vai medmāsai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.
Ja Jums rodas kādas no tālāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nopietnas blakusparādības
Ja Jums rodas jebkas no tālāk minētā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu speciālistu vai dodieties uz slimnīcu:

- transplantāta reakcijas pret saimnieku slimība pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (kad transplantētās šūnas uzbrūk Jūsu organismam, kas var būt bīstami dzīvībai);
- asinsritē esošo asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās, kas var izraisīt anēmiju jeb mazasinību (samazinātu sarkano asins šūnu skaitu), patoloģisku asiņošanu, hematomu;
- infekcija, reizēm smaga un dzīvībai bīstama;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- divu vai vairāk orgānu sistēmu darbības traucējumi, kas var izraisīt diskomfortu un var būt bīstami dzīvībai;
- sieviešu reproduktīvās funkcijas traucējumi, kas var izraisīt olnīcu darbības traucējumus un priekšlaicīgu menopauzi;
- vīriešiem: spermatozoīdu trūkums spermā (azoospermija);
- septiskais šoks;
- vēža progresēšana, atkārtošanās (recidīvs) vai atgriešanās, jauna vēža parādīšanās;
- leikoze, mielodisplastiskais sindroms (noteikta veida asins vēzis);
- elpošanas traucējumi: elpošanas mazspēja, elpas trūkums (akūts respiratorā distresa sindroms), plaušu iekaisums (pneimonīts, idiopātiskas pneimonijas sindroms), sabiezējumi plaušu audos (intersticiālā plaušu slimība, plaušu fibroze), asiņošana plaušās;
- asins recekļu veidošanās mazajos asinsvados visā organismā, izraisot smadzeņu, nieru un sirds bojājumus;
- asiņošana smadzenēs;
- aknu darbības traucējumi: toksisks aknu bojājums, aknu vēnas nosprostošanās;
- nieru bojājumi (akūts nieru bojājums, nefrotiskais sindroms), pasliktināta nieru darbība;
- alerģiska reakcija; tās pazīmes var būt nātrene, tūska, izsitumi uz ādas, samaņas zudums, apgrūtināta elpošana, zems asinsspiediens, sirds mazspēja un nāve;
- kolapss (sirdsdarbības apstāšanās dēļ);
- slimība, kad priekšlaicīgi noārdās sarkanās asins šūnas. Tas var izraisīt Jums spēcīgu nogurumu, elpas trūkumu un reiboni, var būt galvassāpes vai dzeltena āda vai acis;
- sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi: sirds sūknēšanas spējas izmaiņas un patoloģijas, kas izraisa šķidruma aizturi, elpas trūkumu, nogurumu (sirds mazspēja, kardiomiopātija) un iekaisums ap sirdi (izsvīdums perikardā);
- paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās;
- smagas iekaisuma un imunoloģiskās komplikācijas (hemofagocītiska limfohistiocitoze);
- smagi ādas bojājumi (piemēram, pušumi, tulznas, ādas plēkšņošanās, smagos gadījumos lobīšanās), kas var skart visu ķermeņa virsmu un var būt dzīvībai bīstami (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze);
- asiņošana;
- asins recekļu veidošanās dziļajās vēnās, it īpaši kājās (dziļo vēnu tromboze), un plaušu artērijas noslēgšanās (plaušu embolija).

Citas blakusparādības ir:

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- alopēcija (matu izkrišana) – lietojot lielas devas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- slikta dūša;
- vemšana;
- caureja;
- iekaisums mutes dobumā un ap to (stomatīts);
- drudzis, drebuļi;
- mēnešreižu izzušana (amenoreja);
- alopēcija (matu izkrišana) – lietojot parastās devas.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- ādas bojājumi: ādas apsārtums ar nelieliem saplūdušiem izciļņiem (makulopapulozi izsitumi);
- pacienti ar nopietnu asins slimību var sajust karstumu vai tirpšanu.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):
- nieze;
- aknu darbības traucējumi, kas var būt redzami asins analīzēs vai izraisīt dzelti (acu baltumu un ādas dzeltēšanu).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- urīnpūšļa iekaisums un asinis urīnā;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem var būt augstāks nopietnu elpošanas un kuņģa un zarnu trakta komplikāciju attīstības risks.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *PHELINUN*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes marķējuma pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatdzesēt.
Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 1 stundu un 30 minūtes 25 °C temperatūrā. Tāpēc kopējais laiks no sagatavošanas un atšķaidīšanas līdz infūzijas pabeigšanai nedrīkst pārsniegt 1 stundu un 30 minūtes.
No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto uzreiz pēc sagatavošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *PHELINUN* satur
- Aktīvā viela ir melfalāns. Viens pulvera flakons satur 50 mg melfalāna (melfalāna hidrohlorīda

veidā). Pēc sagatavošanas ar 10 ml šķīdinātāja iegūtā šķīduma koncentrācija ir 5 mg/ml melfalāna.

- Citas sastāvdaļas:
  pulveris: sālsskābe (E507) un povidons (E1201);
  šķīdinātājs: ūdens injekcijām, propilēnglikols (E1520), etilspirts un nātrija citrāts (E331) (skatīt 2. punktu).

***PHELINUN* ārējais izskats un iepakojums**
PHELINUN ir pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
Pulveris ir pieejams caurspīdīgā stikla flakonā ar baltu vai gaiši dzeltenu pulveri vai pulvera masu.
Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums, kas iepildīts caurspīdīgā stikla flakonā.

Katrs *PHELINUN* iepakojums satur: vienu flakonu ar 50 mg pulvera (melfalāns) un vienu flakonu ar 10 ml šķīdinātāja.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Itālija
Tālr.: +39 0240700445
E-pasts: adienne@adienne.com

Ražotājs
NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Itālija
Tālr.: +39 0331 581111

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Itālija
Tel. +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta GGGG. gada mēnesī.

Citi informācijas avoti
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
http://www.ema.europa.eu

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

***PHELINUN* 50 mg pulveris un šķīdinātājs koncentrēta infūziju šķīduma pagatavošanai**

Tāpat kā ar visiem lielas devas ķīmijterapijas līdzekļiem, pagatavojot šīs zāles un rīkojoties ar tām, ir jāievēro vairāki piesardzības pasākumi, lai garantētu gan veselības aprūpes speciālistu, gan vides drošību, ņemot vērā pacientam nepieciešamos drošos apstākļus.

Līdztekus parastajiem piesardzības pasākumiem, ar kuriem saglabā injicējamo preparātu sterilitāti, ir jāveic arī šādi pasākumi:

- valkāt apģērbu ar garām piedurknēm un ciešām aprocēm, kas neļaus šķīdumam uzšļakstīties uz ādas;
- valkāt vienreizlietojamu ķirurģisko masku un aizsargbrilles;
- pēc aseptiskas roku mazgāšanas uzvilkt vienreizējas lietošanas cimdus;
- pagatavot šķīdumu īpaši paredzētā zonā;
- pārtraukt infūziju, ja notiek ekstravazācija;
- šķīduma pagatavošanā izmantotos materiālus (šļirces, kompreses, pārklājus, flakonu) izmest šādam mērķim paredzētos konteineros;
- likvidēt piesārņotos atkritumus;
- ar ekskrementiem un vēmekļiem rīkoties piesardzīgi.

Ja *PHELINUN* nejauši nonāk saskarē ar ādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja šķīdums nejauši nokļūst acīs vai uz gļotādām, tās jāskalo ar lielu ūdens daudzumu. Jāizvairās no zāļu ieelpošanas.

Grūtniecēm jāizvairās no rīkošanās ar citotoksiskām zālēm.

Devas

Pieaugušie

Multiplā mieloma, ļaundabīga limfoma (Hodžkina, Nehodžkina limfoma), akūta limfoblastiska un mieloblastiska leikoze (ALL un AML), olnīcu vēzis un krūšu adenokarcinoma, lietojot lielā devā
Dozēšanas shēma ir šāds: viena deva 100–200 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (aptuveni 2,5–5,0 mg/kg ķermeņa masas). Devu var sadalīt vienādās daļās ievadīšanai 2 vai 3 dienās pēc kārtas. Pēc devām, kas pārsniedz 140 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma, ir nepieciešama autologa asinsrades cilmes šūnu transplantācija.

Ļaundabīgas hematoloģiskās slimības pirms alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas
Ieteicamā deva ir 140 mg/m^2 kā infūzija vienā dienā vai pa 70 mg/m^2 dienā divas dienas pēc kārtas.

Pediatriskā populācija

Akūta limfoblastiska un mieloblastiska leikoze, lietojot lielā devā
Dozēšanas režīms ir šāds: viena deva 100–200 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (aptuveni 2,5–5,0 mg/kg ķermeņa masas). Devu var sadalīt vienādās daļās ievadīšanai 2 vai 3 dienās pēc kārtas. Pēc devām, kas pārsniedz 140 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma, ir nepieciešama autologa asinsrades cilmes šūnu transplantācija.

Bērnu neiroblastoma
Ieteicamā deva, lai konsolidētu atbildes reakciju, kas panākta ar konvencionālo ārstēšanu, ir viena vienreizēja deva no 100 mg/m^2 līdz 240 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (dažreiz devu sadala vienādās daļās ievadīšanai 3 dienās pēc kārtas) kopā ar autologu asinsrades cilmes šūnu saglabāšanu. Infūziju lieto vienu pašu vai kombinācijā ar staru terapiju un/vai citām citotoksiskām zālēm.

Hematoloģiskas slimības pirms alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas
Ieteicamā deva ir šāda:
- ļaundabīgas hematoloģiskās slimības: 140 mg/m^2 kā infūzija vienā dienā;
- neļaundabīgas hematoloģiskās slimības: 140 mg/m^2 kā infūzija vienā dienā vai pa 70 mg/m^2 dienā divas dienas pēc kārtas.

Trombemboliskās komplikācijas

Vismaz pirmajos 5 ārstēšanas mēnešos ir jānodrošina trombozes profilakse, it īpaši pacientiem ar paaugstinātu trombožu risku. Lēmums par antitrombotiskajiem profilakses pasākumiem jāpieņem pēc konkrētā pacienta esošo risku rūpīgas izvērtēšanas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ieteicams nodrošināt pacientiem pietiekamu hidratāciju un forsētu diurēzi, kā arī profilaktisku pretinfekcijas līdzekļu lietošanu (pret baktērijām, sēnītēm, vīrusiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iepriekšēja terapija ar ciklofosfamīdu samazina lielu *PHELINUN* devu izraisīto kuņģa un zarnu trakta bojājumu smaguma pakāpi, un sīkāka informācija ir atrodama zinātniskajās publikācijās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Profilaktiskie pasākumi, piemēram, pretinfekcijas līdzekļu lietošanu, var būt lietderīgi skatīt 4.8. apakšpunktu).

GvHD var novērst, profilaktiski lietojot imūnsupresīvu terapiju pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki
Nav īpašu ieteikumu par *PHELINUN* devām gados vecākiem cilvēkiem.
Taču gados vecākiem cilvēkiem bieži lieto konvencionālās melfalāna devas.
Pieredze ar lielu melfalāna devu lietošanu gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežota. Tāpēc pirms lielu melfalāna devu lietošanas gados vecākiem pacientiem jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu atbilstošu iedarbīgumu un orgānu darbību.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas ir jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Lai gan melfalāna klīrenss ir mainīgs, nieru darbības traucējumu gadījumā tas var samazināties.
Lielas melfalāna devas ar asinsrades cilmes šūnu saglabāšanu ir tikušas sekmīgi izmantotas pat no dialīzes atkarīgiem pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā.
Kā vadlīnijas ārstēšanai ar lielu melfalāna devu bez hematopoētisko cilmes šūnu saglabāšanas pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 30 līdz 50 ml/min) parasti deva jāsamazina par 50 %. Lielas melfalāna devas (virs 140 mg/m^2) bez hematopoētisko cilmes šūnu saglabāšanas nedrīkst lietot pacientiem ar smagākiem nieru darbības traucējumiem.
Lielu intravenozu melfalāna devu gadījumā (100–240 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma) vajadzība samazināt devu ir atkarīga no nieru darbības traucējumu pakāpes, no tā, vai tiek veikta asinsrades cilmes šūnu atkārtota infūzija, un no terapeitiskās nepieciešamības. Melfalāna injekcijas devā, kas pārsniedz 140 mg/m^2, jāievada saglabājot asinsrades cilmes šūnas.

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, un dati par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pietiekami.

PHELINUN šķīduma pagatavošana

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt redzamas kvalitātes pasliktināšanās pazīmes.
PHELINUN jāpagatavo temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sajaucot liofilizēto pulveri ar 10 ml šķīdinātāja un uzreiz sākot enerģiski kratīt flakonu, līdz tiek iegūts dzidrs šķīdums bez redzamām daļiņām. Drīkst lietot tikai šķīdumu bez daļiņām.

Ja koncentrātu caur injicēšanas portu neievada ātri tekošā infūzijas šķīdumā, sagatavotais šķīdums pirms ievadīšanas ir papildus jāatšķaida ar atbilstošu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju no 0,45 līdz 4,0 mg/ml.
PHELINUN koncentrātam un šķīdumam ir ierobežota stabilitāte, un tie jāpagatavo tieši pirms lietošanas. Maksimālais laiks no sagatavošanas un atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām līdz infūzijas pabeigšanai ir 1 stunda 30 minūtes.

PHELINUN nav saderīgs ar infūzijas šķīdumiem, kas satur glikozi.

Ieteicams izmantot tikai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Ja sagatavotajā vai atšķaidītajā šķīdumā ir redzama duļķainība vai kristalizācija, preparāts ir jāizmet.

Lietošanas veids

PHELINUN ir paredzētas tikai intravenozai lietošanai.
Ja *PHELINUN* ievada intravenozi perifērā vēnā, var tikt novērots ekstravazācijas risks.
Ekstravazācijas gadījumā zāļu ievadīšana ir nekavējoties jāpārtrauc un jāveic ievadīšana ar centrālo venozo sistēmu.

PHELINUN koncentrātu (5 mg/ml) ieteicams lēnām injicēt portā ar ātri tekošu infūzijas šķīdumu.

Ja lielu *PHELINUN* devu ievada ar saglabāšanu vai bez tās, ieteicams ievadīt atšķaidītas zāles ar centrālo venozo sistēmu, lai izvairītos no ekstravazācijas. Ja koncentrāta (5 mg/ml) lēna injicēšana ātri tekošā infūzijas šķīdumā nav piemērota, *PHELINUN* pēc papildu atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām var ievadīt "lēni tekošā" šķīdumā infūzijas maisā.
Kad *PHELINUN* papildus atšķaida infūzijas šķīdumā, zālēm ir mazāka stabilitāte, un, paaugstinoties temperatūrai, strauji palielinās to noārdīšanās temps.
Ieteicams infūziju veikt temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C.

Atkritumu likvidēšana

Viss neizlietotais šķīdums pēc 1,5 stundām ir jālikvidē saskaņā ar standarta vadlīnijām par rīkošanos ar citotoksiskām zālēm un to likvidēšanu.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām par citotoksiskām zālēm.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

***PHELINUN* 200 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai**
melphalan

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *PHELINUN* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *PHELINUN* saņemšanas
3. Kā lietot *PHELINUN*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *PHELINUN*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *PHELINUN* un kādam nolūkam tās lieto

PHELINUN satur aktīvo vielu melfalānu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par citotoksiskiem līdzekļiem (saukta arī par ķīmijterapiju), un tās darbojas, samazinot noteiktu šūnu skaitu.

PHELINUN var lietot vienas pašas vai kombinācijā ar citām zālēm vai visa ķermeņa apstarošanas procedūrām, lai ārstētu šādas slimības:
- dažādu veidu kaulu smadzeņu audzējus: multiplo mielomu, akūtu limfoblastisko leikozi (saukta arī par akūtu limfocītisko leikozi jeb ALL) un akūtu mieloleikozi (AML);
- ļaundabīgu limfomu (Hodžkina limfomu un Nehodžkina limfomu) – vēzi, kas ietekmē noteikta veida baltās asins šūnas jeb limfocītus (šūnas, kas cīnās pret infekcijām);
- neiroblastomu – vēža veidu, kas aug no patoloģiskām nervu šūnām organismā;
- progresējošu olnīcu vēzi;
- progresējošu krūts vēzi.

PHELINUN kombinācijā ar citām citotoksiskām zālēm lieto arī kā sagatavojošās zāles pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas, lai ārstētu asins vēzi pieaugušajiem un ļaundabīgus un neļaundabīgus ar asinīm saistītus traucējumus bērniem.

2. Kas Jums jāzina pirms *PHELINUN* saņemšanas

Ja Jums ir kādas šaubas, noteikti konsultējieties ar ārstu.

Jums nedrīkst lietot *PHELINUN* šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret melfalānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat stāvoklī (tikai terapijai pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas) vai barojat bērnu ar krūti (skatīt 2. punktu "Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jūs saņemsiet ārstēšanu ar melfalānu, tiks rūpīgi kontrolēta Jūsu asinsaina, jo šīs zāles ir spēcīgs citotoksisks līdzeklis, kas izraisa izteiktu asins šūnu skaita samazināšanos.

Pirms ārstēšanas ar melfalānu pastāstiet ārstam, ja kaut kas no turpmāk minētā attiecas uz Jums:

- Jūs nesen saņēmāt staru terapiju vai pretvēža zāles, jo tās bieži samazina asins šūnu skaitu;

- Jums ir infekcijas pazīmes (drudzis, drebuļi utt.). Veicot ārstēšanu ar melfalānu, ārsts var Jums izrakstīt tādas zāles kā antibiotikas, pretsēnīšu līdzekļus vai pretvīrusu līdzekļus, lai novērstu infekcijas. Ārsts var arī apsvērt iespēju dot Jums asins preparātus (piemēram, sarkanās asins šūnas un trombocītus);

- Jums ir nieru darbības traucējumi vai nieru mazspēja (nieres nedarbojas pietiekami labi). Tādā gadījumā *PHELINUN* deva ir jāsamazina;

- Jums kādreiz ir bijis asins receklis vēnā (tromboze). Melfalāna lietošana kombinācijā ar lenalidomīdu un prednizonu vai talidomīdu, vai deksametazonu var paaugstināt asins recekļu veidošanās risku. Ārsts var nolemt dot Jums zāles, kas novērš to veidošanos.

Lietojot melfalānu, ieteicams uzturēt pietiekamu šķidruma līmeni organismā un veikt forsēto diurēzi (kad vēnā pa pilienam ievada lielu daudzumu šķidruma).
Lai novērstu un ārstētu infekcijas, Jums tiks dotas zāles, piemēram, pretinfekcijas līdzekļi.
Lai novērstu un ārstētu kuņģa un zarnu trakta komplikācijas, Jums tiks dotas tādas zāles kā pretvemšanas līdzekļi.

Bērni un pusaudži
Bērniem un pusaudžiem var būt augstāks nopietnu elpošanas un kuņģa-zarnu trakta komplikāciju attīstības risks. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas elpošanas vai kuņģa un zarnu trakta traucējumi.

Melfalānu nedrīkst lietot kā sagatavojošās zāles pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas pusaudžiem, kuri ir vecāki par 12 gadiem un kuriem ir akūta mieloleikoze.
Melfalāna drošums un efektivitāte, lietojot kā sagatavojošās zāles pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas nav pierādīti bērniem vecumā līdz 2 gadiem akūtas mieloleikozes un akūtas limfoblastiskās leikozes ārstēšanā.

Citas zāles un *PHELINUN*
Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

It īpaši informējiet ārstu vai medmāsu, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- citas citotoksiskas zāles (ķīmijterapija);
- nalidikskābe (antibiotika, ko lieto urīnceļu infekciju ārstēšanai). Ja to lieto kombinācijā ar melfalānu, tā bērniem var izraisīt hemorāģisko enterokolītu ar letālu iznākumu;
- busulfāns (to izmanto noteiktu vēža veidu ārstēšanā). Ziņots, ka melfalāna lietošana mazāk nekā 24 stundas pēc pēdējās iekšķīgās busulfāna devas var ietekmēt toksicitātes attīstību bērniem
- Jums paredzēta vakcinācija vai nesen veikta vakcinācija. Tas ir tāpēc, ka dažas novājinātas dzīvās vakcīnas (piemēram, poliomielīta, masalu, parotīta un masaliņu vakcīnas) var izraisīt infekciju, kamēr Jūs ārstē ar melfalānu.

Lietojot ciklosporīnu transplantāta atgrūšanas slimības novēršanai pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas, ir ziņots par nieru darbības traucējumu gadījumiem.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Asinsrades cilmes šūnu transplantācija grūtniecēm ir kontrindicēta. Citu indikāciju gadījumā ārstēšana ar melfalānu grūtniecības laikā nav ieteicama, jo tas var izraisīt paliekošu kaitējumu auglim.

Ja Jums jau ir iestājusies grūtniecība, pirms melfalāna saņemšanas ir svarīgi konsultēties ar ārstu. Ārsts kopā ar Jums apsvērs ar melfalāna terapiju saistītos riskus un ieguvumus Jums un Jūsu bērnam.

Jums jāizmanto atbilstoši kontracepcijas pasākumi, lai izsargātos no grūtniecības, kamēr Jūs vai Jūsu dzimumpartneris saņem ārstēšanu ar melfalānu un 6 mēnešus pēc tās beigām.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai melfalāns izdalās mātes pienā. *PHELINUN* lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Melfalāns var ietekmēt olnīcas vai spermatozoīdus un var izraisīt neauglību (nespēju radīt bērnu). Sievietēm var izzust ovulācija un līdz ar to arī mēnešreizes (amenoreja). Pamatojoties uz pētījumu ar dzīvniekiem rezultātiem, vīriešiem var būt pilnīgs dzīvotspējīgu spermatozoīdu trūkums vai neliels to skaits. Tāpēc vīriešiem pirms ārstēšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanu.

Vīriešu un sieviešu kontracepcija

Vīriešiem un sievietēm, kuri saņem melfalānu, ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās beigām ieteicams izmantot efektīvus kontracepcijas pasākumus.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Šīs zāles var izraisīt sliktu dūšu un vemšanu, kas var pasliktināt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Šīs zāles satur arī alkoholu, kas var ietekmēt bērnus un pusaudžus (skatīt 2. punktu "PHELINUN satur etilspirtu (alkoholu)").

PHELINUN satur etilspirtu (alkoholu)
Šīs zāles satur 1,6 g alkohola (etilspirta) katrā šķīdinātāja flakonā, kas ir līdzvērtīgi 42 mg/ml (0,42 % w/v). Šo zāļu daudzums šķīdinātāja flakonā ir līdzvērtīgs 40 ml alus vai 17 ml vīna.

Pieaugušie
Alkohola daudzums šajās zālēs, visticamāk, neietekmēs pieaugušos.

Alkohola daudzums šajās zālēs var ietekmēt citu zāļu iedarbību.
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat citas zāles.
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Izlasiet arī informāciju punktā par grūtniecību.
Ja Jums ir atkarība no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Bērni un pusaudži
Alkohola daudzums šajā preparātā, visticamāk, ietekmēs bērnus un pusaudžus. Šī ietekme var izpausties kā miegainība un uzvedības izmaiņas. Tā var arī ietekmēt spēju koncentrēties un piedalīties fiziskās aktivitātēs. Ja Jums ir epilepsija vai aknu darbības traucējumi, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Alkohola daudzums šajās zālēs var ietekmēt citu zāļu iedarbību.
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat citas zāles.
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Izlasiet arī informāciju punktā par grūtniecību.
Ja Jums ir atkarība no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

***PHELINUN* satur propilēnglikolu**
Šīs zāles satur 24,9 g propilēnglikola katros 40 ml šķīdinātāja, kas ir līdzvērtīgi 0,62 g/ml.
Ja Jūsu bērns ir jaunāks par 5 gadiem, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, it īpaši, ja bērnam tiek dotas citas zāles, kas satur propilēnglikolu vai alkoholu.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, nelietojiet šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts. Izlasiet arī informāciju punktā par grūtniecību.

Ja Jums ir aknu vai nieru slimība, nelietojiet šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts. Ārsts Jums var veikt papildu pārbaudes šo zāļu lietošanas laikā.

Šajās zālēs esošajam propilēnglikolam var būt tāda pati iedarbība kā iedzerot alkoholu, un tas var palielināt blakusparādību iespējamību.

Lietojiet šīs zāles tikai tad, ja tās iesaka ārsts. Ārsts Jums var veikt papildu pārbaudes šo zāļu lietošanas laikā.

***PHELINUN* satur nātriju**
Šīs zāles satur 62,52 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 3 % no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot *PHELINUN*

PHELINUN Jums vienmēr ievadīs veselības aprūpes speciālists ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā vai cilmes šūnu transplantācijā.

Ārsts aprēķinās *PHELINUN* devu atbilstoši Jūsu ķermeņa virsmas laukumam vai ķermeņa masai, Jūsu slimībai un nieru darbības stāvoklim.

Ja *PHELINUN* lieto kā ārstēšanu pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas, tās vienmēr lieto kombinācijā ar citām zālēm.

Lietošana pieaugušiem pacientiem
Ieteicamā deva ir no 100 līdz 200 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma. Devu var sadalīt vienādās daļās ievadīšanai 2 vai 3 dienas pēc kārtas.

Lietošana bērniem
Dozēšanas shēma ir šāda: viena deva no 100 līdz 240 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma. Devu var sadalīt vienādās daļās ievadīšanai 2 vai 3 dienas pēc kārtas.

Lietošana pacientiem ar pasliktinātu nieru darbību
Devu parasti samazina atkarībā no nieru darbības traucējumu smaguma pakāpes.

Ievadīšana
PHELINUN ievada ar infūziju (pa pilienam) vēnā.

Ja *PHELINUN* infūziju nejauši ievada ārpus vēnas un apkārtējos audos vai šīs zāles no vēnas noplūst apkārtējos audos, *PHELINUN* ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc, jo tās var izraisīt smagus audu bojājumus. Parasti rodas sāpes, piemēram, durstoša un dedzinoša sajūta. Ja pacients nespēj pateikt, ka izjūt sāpes, jāvēro, vai nerodas citas pazīmes, piemēram, apsārtums un pietūkums injekcijas vietā.

Ja Jums *PHELINUN* ievadīts vairāk nekā noteikts
Ja domājat, ka Jums ir ievadīta pārāk liela deva vai ir izlaista deva, pasakiet to ārstam vai medmāsai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.
Ja Jums rodas kādas no tālāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nopietnas blakusparādības
Ja Jums rodas jebkas no tālāk minētā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu speciālistu vai dodieties uz slimnīcu:

- transplantāta reakcijas pret saimnieku slimība pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (kad transplantētās šūnas uzbrūk Jūsu organismam, kas var būt bīstami dzīvībai);
- asinsritē esošo asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās, kas var izraisīt anēmiju jeb mazasinību (samazinātu sarkano asins šūnu skaitu), patoloģisku asiņošanu, hematomu;
- infekcija, reizēm smaga un dzīvībai bīstama;
- kuņģa un zarnu trakta asiņošana;
- divu vai vairāk orgānu sistēmu darbības traucējumi, kas var izraisīt diskomfortu un var būt bīstami dzīvībai;
- sieviešu reproduktīvās funkcijas traucējumi, kas var izraisīt olnīcu darbības traucējumus un priekšlaicīgu menopauzi;
- vīriešiem: spermatozoīdu trūkums spermā (azoospermija);
- septiskais šoks;
- vēža progresēšana, atkārtošanās (recidīvs) vai atgriešanās, jauna vēža parādīšanās;
- leikoze, mielodisplastiskais sindroms (noteikta veida asins vēzis);
- elpošanas traucējumi: elpošanas mazspēja, elpas trūkums (akūts respiratorā distresa sindroms), plaušu iekaisums (pneimonīts, idiopātiskas pneimonijas sindroms), sabiezējumi plaušu audos (intersticiālā plaušu slimība, plaušu fibroze), asiņošana plaušās;
- asins recekļu veidošanās mazajos asinsvados visā organismā, izraisot smadzeņu, nieru un sirds bojājumus;
- asiņošana smadzenēs;
- aknu darbības traucējumi: toksisks aknu bojājums, aknu vēnas nosprostošanās;
- nieru bojājumi (akūts nieru bojājums, nefrotiskais sindroms), pasliktināta nieru darbība;
- alerģiska reakcija; tās pazīmes var būt nātrene, tūska, izsitumi uz ādas, samaņas zudums, apgrūtināta elpošana, zems asinsspiediens, sirds mazspēja un nāve;
- kolapss (sirdsdarbības apstāšanās dēļ);
- slimība, kad priekšlaicīgi noārdās sarkanās asins šūnas. Tas var izraisīt Jums spēcīgu nogurumu, elpas trūkumu un reiboni, var būt galvassāpes vai dzeltena āda vai acis;
- sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi: sirds sūknēšanas spējas izmaiņas un patoloģijas, kas izraisa šķidruma aizturi, elpas trūkumu, nogurumu (sirds mazspēja, kardiomiopātija) un iekaisums ap sirdi (izsvīdums perikardā);
- paaugstināts asinsspiediens plaušu artērijās;
- smagas iekaisuma un imunoloģiskās komplikācijas (hemofagocītiska limfohistiocitoze);
- smagi ādas bojājumi (piemēram, pušumi, tulznas, ādas plēkšņošanās, smagos gadījumos lobīšanās), kas var skart visu ķermeņa virsmu un var būt dzīvībai bīstami (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze);
- asiņošana;
- asins recekļu veidošanās dziļajās vēnās, it īpaši kājās (dziļo vēnu tromboze), un plaušu artērijas noslēgšanās (plaušu embolija).

Citas blakusparādības ir:

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- alopēcija (matu izkrišana) – lietojot lielas devas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;

- vemšana;
- caureja;
- iekaisums mutes dobumā un ap to (stomatīts);
- drudzis, drebuļi;
- mēnešreižu izzušana (amenoreja);
- alopēcija (matu izkrišana) – lietojot parastās devas.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- ādas bojājumi: ādas apsārtums ar nelieliem saplūdušiem izciļņiem (makulopapulozi izsitumi);
- pacienti ar nopietnu asins slimību var sajust karstumu vai tirpšanu.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):
- nieze;
- aknu darbības traucējumi, kas var būt redzami asins analīzēs vai izraisīt dzelti (acu baltumu un ādas dzeltēšanu).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- urīnpūšļa iekaisums un asinis urīnā;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem var būt augstāks nopietnu elpošanas un kuņģa un zarnu trakta komplikāciju attīstības risks.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *PHELINUN*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes marķējuma pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatdzesēt.
Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 1 stundu un 30 minūtes 25 °C temperatūrā. Tāpēc kopējais laiks no sagatavošanas un atšķaidīšanas līdz infūzijas pabeigšanai nedrīkst pārsniegt 1 stundu un 30 minūtes.
No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto uzreiz pēc sagatavošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *PHELINUN* satur
- Aktīvā viela ir melfalāns. Viens pulvera flakons satur 200 mg melfalāna (melfalāna hidrohlorīda veidā). Pēc sagatavošanas ar 40 ml šķīdinātāja iegūtā šķīduma koncentrācija ir 5 mg/ml melfalāna.

- Citas sastāvdaļas:
  pulveris: sālsskābe (E507) un povidons (E1201);
  šķīdinātājs: ūdens injekcijām, propilēnglikols (E1520), etilspirts un nātrija citrāts (E331) (skatīt 2. punktu).

***PHELINUN* ārējais izskats un iepakojums**
PHELINUN ir pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
Pulveris ir pieejams caurspīdīgā stikla flakonā ar baltu vai gaiši dzeltenu pulveri vai pulvera masu.
Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums, kas iepildīts caurspīdīgā stikla flakonā.

Katrs *PHELINUN* iepakojums satur: vienu flakonu ar 200 mg pulvera (melfalāns) un vienu flakonu ar 40 ml šķīdinātāja.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Itālija
Tālr.: +39 0240700445
E-pasts: adienne@adienne.com

Ražotājs
NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Itālija
Tālr.: +39 0331 581111

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Itālija
Tel. +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta GGGG. gada mēnesī.

Citi informācijas avoti
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
http://www.ema.europa.eu

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

***PHELINUN* 200 mg pulveris un šķīdinātājs koncentrēta infūziju šķīduma pagatavošanai**

Tāpat kā ar visiem lielas devas ķīmijterapijas līdzekļiem, pagatavojot šīs zāles un rīkojoties ar tām, ir jāievēro vairāki piesardzības pasākumi, lai garantētu gan veselības aprūpes speciālistu, gan vides drošību, ņemot vērā pacientam nepieciešamos drošos apstākļus.

Līdztekus parastajiem piesardzības pasākumiem, ar kuriem saglabā injicējamo preparātu sterilitāti, ir jāveic arī šādi pasākumi:
- valkāt apģērbu ar garām piedurknēm un ciešām aprocēm, kas neļaus šķīdumam uzšļakstīties uz ādas;

- valkāt vienreizlietojamu ķirurģisko masku un aizsargbrilles;
- pēc aseptiskas roku mazgāšanas uzvilkt vienreizējas lietošanas cimdus;
- pagatavot šķīdumu īpaši paredzētā zonā;
- pārtraukt infūziju, ja notiek ekstravazācija;
- šķīduma pagatavošanā izmantotos materiālus (šļirces, kompreses, pārklājus, flakonu) izmest šādam mērķim paredzētos konteineros;
- likvidēt piesārņotos atkritumus;
- ar ekskrementiem un vēmekļiem rīkoties piesardzīgi.

Ja *PHELINUN* nejauši nonāk saskarē ar ādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja šķīdums nejauši nokļūst acīs vai uz gļotādām, tās jāskalo ar lielu ūdens daudzumu. Jāizvairās no zāļu ieelpošanas.

Grūtniecēm jāizvairās no rīkošanās ar citotoksiskām zālēm.

Devas

Pieaugušie

Multiplā mieloma, ļaundabīga limfoma (Hodžkina, Nehodžkina limfoma), akūta limfoblastiska un mieloblastiska leikoze (ALL un AML), olnīcu vēzis un krūšu adenokarcinoma, lietojot lielā devā
Dozēšanas shēma ir šāds: viena deva 100–200 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (aptuveni 2,5–5,0 mg/kg ķermeņa masas). Devu var sadalīt vienādās daļās ievadīšanai 2 vai 3 dienās pēc kārtas. Pēc devām, kas pārsniedz 140 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma, ir nepieciešama autologa asinsrades cilmes šūnu transplantācija.

Ļaundabīgas hematoloģiskās slimības pirms alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas
Ieteicamā deva ir 140 mg/m^2 kā infūzija vienā dienā vai pa 70 mg/m^2 dienā divas dienas pēc kārtas.

Pediatriskā populācija

Akūta limfoblastiska un mieloblastiska leikoze, lietojot lielā devā
Dozēšanas režīms ir šāds: viena deva 100–200 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (aptuveni 2,5–5,0 mg/kg ķermeņa masas). Devu var sadalīt vienādās daļās ievadīšanai 2 vai 3 dienās pēc kārtas. Pēc devām, kas pārsniedz 140 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma, ir nepieciešama autologa asinsrades cilmes šūnu transplantācija.

Bērnu neiroblastoma
Ieteicamā deva, lai konsolidētu atbildes reakciju, kas panākta ar konvencionālo ārstēšanu, ir viena vienreizēja deva no 100 mg/m^2 līdz 240 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma (dažreiz devu sadala vienādās daļās ievadīšanai 3 dienās pēc kārtas) kopā ar autologu asinsrades cilmes šūnu saglabāšanu. Infūziju lieto vienu pašu vai kombinācijā ar staru terapiju un/vai citām citotoksiskām zālēm.

Hematoloģiskas slimības pirms alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas
Ieteicamā deva ir šāda:
- ļaundabīgas hematoloģiskās slimības: 140 mg/m^2 kā infūzija vienā dienā;
- neļaundabīgas hematoloģiskās slimības: 140 mg/m^2 kā infūzija vienā dienā vai pa 70 mg/m^2 dienā divas dienas pēc kārtas.

Trombemboliskās komplikācijas

Vismaz pirmajos 5 ārstēšanas mēnešos ir jānodrošina trombozes profilakse, it īpaši pacientiem ar paaugstinātu trombožu risku. Lēmums par antitrombotiskajiem profilakses pasākumiem jāpieņem pēc konkrētā pacienta esošo risku rūpīgas izvērtēšanas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ieteicams nodrošināt pacientiem pietiekamu hidratāciju un forsētu diurēzi, kā arī profilaktisku pretinfekcijas līdzekļu lietošanu (pret baktērijām, sēnītēm, vīrusiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iepriekšēja terapija ar ciklofosfamīdu samazina lielu *PHELINUN* devu izraisīto kuņģa un zarnu trakta bojājumu smaguma pakāpi, un sīkāka informācija ir atrodama zinātniskajās publikācijās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Profilaktiskie pasākumi, piemēram, pretinfekcijas līdzekļu lietošanu, var būt lietderīgi skatīt 4.8. apakšpunktu).

GvHD var novērst, profilaktiski lietojot imūnsupresīvu terapiju pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki
Nav īpašu ieteikumu par *PHELINUN* devām gados vecākiem cilvēkiem.
Taču gados vecākiem cilvēkiem bieži lieto konvencionālās melfalāna devas.
Pieredze ar lielu melfalāna devu lietošanu gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežota. Tāpēc pirms lielu melfalāna devu lietošanas gados vecākiem pacientiem jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu atbilstošu iedarbīgumu un orgānu darbību.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas ir jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Lai gan melfalāna klīrenss ir mainīgs, nieru darbības traucējumu gadījumā tas var samazināties.
Lielas melfalāna devas ar asinsrades cilmes šūnu saglabāšanu ir tikušas sekmīgi izmantotas pat no dialīzes atkarīgiem pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā.
Kā vadlīnijas ārstēšanai ar lielu melfalāna devu bez hematopoētisko cilmes šūnu saglabāšanas pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 30 līdz 50 ml/min) parasti deva jāsamazina par 50 %. Lielas melfalāna devas (virs 140 mg/m^2) bez hematopoētisko cilmes šūnu saglabāšanas nedrīkst lietot pacientiem ar smagākiem nieru darbības traucējumiem.
Lielu intravenozu melfalāna devu gadījumā (100–240 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma) vajadzība samazināt devu ir atkarīga no nieru darbības traucējumu pakāpes, no tā, vai tiek veikta asinsrades cilmes šūnu atkārtota infūzija, un no terapeitiskās nepieciešamības. Melfalāna injekcijas devā, kas pārsniedz 140 mg/m^2, jāievada saglabājot asinsrades cilmes šūnas.

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, un dati par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pietiekami.

PHELINUN šķīduma pagatavošana

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt redzamas kvalitātes pasliktināšanās pazīmes.
PHELINUN jāpagatavo temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C, sajaucot liofilizēto pulveri ar 40 ml šķīdinātāja un uzreiz sākot enerģiski kratīt flakonu, līdz tiek iegūts dzidrs šķīdums bez redzamām daļiņām. Drīkst lietot tikai šķīdumu bez daļiņām.

Ja koncentrātu caur injicēšanas portu neievada ātri tekošā infūzijas šķīdumā, sagatavotais šķīdums pirms ievadīšanas ir papildus jāatšķaida ar atbilstošu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju no 0,45 līdz 4,0 mg/ml.
PHELINUN koncentrātam un šķīdumam ir ierobežota stabilitāte, un tie jāpagatavo tieši pirms lietošanas. Maksimālais laiks no sagatavošanas un atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām līdz infūzijas pabeigšanai ir 1 stunda 30 minūtes.

PHELINUN nav saderīgs ar infūzijas šķīdumiem, kas satur glikozi.

Ieteicams izmantot tikai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Ja sagatavotajā vai atšķaidītajā šķīdumā ir redzama duļķainība vai kristalizācija, preparāts ir jāizmet.

Lietošanas veids

PHELINUN ir paredzētas tikai intravenozai lietošanai.
Ja *PHELINUN* ievada intravenozi perifērā vēnā, var tikt novērots ekstravazācijas risks.
Ekstravazācijas gadījumā zāļu ievadīšana ir nekavējoties jāpārtrauc un jāveic ievadīšana ar centrālo venozo sistēmu.

PHELINUN koncentrātu (5 mg/ml) ieteicams lēnām injicēt portā ar ātri tekošu infūzijas šķīdumu.

Ja lielu *PHELINUN* devu ievada ar saglabāšanu vai bez tās, ieteicams ievadīt atšķaidītas zāles ar centrālo venozo sistēmu, lai izvairītos no ekstravazācijas. Ja koncentrāta (5 mg/ml) lēna injicēšana ātri tekošā infūzijas šķīdumā nav piemērota, *PHELINUN* pēc papildu atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām var ievadīt "lēni tekošā" šķīdumā infūzijas maisā.
Kad *PHELINUN* papildus atšķaida infūzijas šķīdumā, zālēm ir mazāka stabilitāte, un, paaugstinoties temperatūrai, strauji palielinās to noārdīšanās temps.
Ieteicams infūziju veikt temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C.

Atkritumu likvidēšana

Viss neizlietotais šķīdums pēc 1,5 stundām ir jālikvidē saskaņā ar standarta vadlīnijām par rīkošanos ar citotoksiskām zālēm un to likvidēšanu.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām par citotoksiskām zālēm.