

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

PHELINUN 50 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
PHELINUN 200 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### PHELINUN 50 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 50 mg melfalan (som melfalanhydroklorid).

Etter rekonstituering med 10 ml oppløsningsvæske, er den endelige konsentrasjonen i oppløsningen 5 mg/ml.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass 0,68 mmol (15,63 mg) natrium, 400 mg etanol og 6,2 g propylenglykol.

### PHELINUN 200 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 200 mg melfalan (som melfalanhydroklorid).

Etter rekonstituering med 40 ml oppløsningsvæske, er den endelige konsentrasjonen i oppløsningen 5 mg/ml.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass 2,72 mmol (62,52 mg) natrium, 1,6 g etanol og 24,9 g propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Pulver: hvitt til lysegult frysetørket pulver eller pulverkake.  
Oppløsningsvæske: klar, fargeløs, flytende oppløsning.

pH-en i den rekonstituerte oppløsningen er mellom 6,0 og 7,0 og osmolaliteten er 75 mosmol/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Høydose av PHELINUN brukt alene eller i kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler og/eller total kroppsstråling er indisert ved behandling av:

- multippelt myelom,
- malignt lymfom (Hodgkins, ikke-Hodgkins lymfom),

- akutt lymfoblastisk og myeloblastisk leukemi,
- nevroblastom i barndommen,
- eggstokkreft,
- brystadenokarsinom.

PHELINUN i kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler er indisert som RIC-behandling (kondisjonering med redusert intensitet) før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (allo-HSCT) ved maligne hematologiske sykdommer hos voksne.

PHELINUN i kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler er indisert som kondisjoneringsregime før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved hematologiske sykdommer i den pediatriske populasjonen, som:

- MAC-behandling (myeloablativ kondisjonering) ved maligne hematologiske sykdommer
- RIC-behandling ved ikke-maligne hematologiske sykdommer.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjon av PHELINUN må overvåkes av en lege som har erfaring med bruk av kjemoterapeutiske legemidler og med kondisjoneringsbehandling før hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

### Dosering

#### Voksne

*Multipelt myelom, malignt lymfom (Hodgkins, ikke-Hodgkins lymfom), akutt lymfoblastisk og myeloblastisk leukemi (ALL og AML), eggstokkreft og brystadenokarsinom i høydose*

Doseregimet er som følger: én dose på mellom 100 og 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde (ca. 2,5 til 5,0 mg/kg kroppsvekt). Dosen kan fordeles likt over 2 eller 3 påfølgende dager. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon er nødvendig etter doser over 140 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde.

*Maligne hematologiske sykdommer før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon*

Anbefalt dose er 140 mg/m<sup>2</sup> som én infusjon eller 70 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i to påfølgende dager.

#### Pediatrisk populasjon

*Akutt lymfoblastisk og myeloblastisk leukemi ved høydose*

Doseregimet er som følger: én dose på mellom 100 og 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde (ca. 2,5 til 5,0 mg/kg kroppsvekt). Dosen kan fordeles likt over 2 eller 3 påfølgende dager. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon er nødvendig etter doser over 140 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde.

*Nevroblastom i barndommen*

Anbefalt dose for å konsolidere en respons oppnådd med en konvensjonell behandling er én enkelt dose på mellom 100 mg/m<sup>2</sup> og 240 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde (noen ganger fordelt likt over 3 påfølgende dager) sammen med autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Infusjonen brukes enten alene eller i kombinasjon med stråling og/eller andre cytotoksiske legemidler.

*Hematologiske sykdommer før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon*

Anbefalt dose er som følger:

- maligne hematologiske sykdommer: 140 mg/m<sup>2</sup> som én infusjon;
- ikke-maligne hematologiske sykdommer: 140 mg/m<sup>2</sup> som én infusjon eller 70 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i to påfølgende dager.

#### Tromboemboliske komplikasjoner

Tromboseprofylakse må administreres under minst de første 5 månedene av behandlingen, særlig til pasienter som har større risiko for trombose. Avgjørelsen om å iverksette antitrombotiske profylaktiske tiltak må tas etter en nøye vurdering av de underliggende risikoene for den individuelle pasienten (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Det er ingen doseanbefaling for administrering av PHELINUN til eldre.

Melfalan gis imidlertid ofte i konvensjonelle doser til eldre.

Erfaring med bruk av høye doser melfalan til eldre pasienter er begrenset. Det er derfor viktig å forsikre seg om at funksjonsstatus og organfunksjon er tilfredsstillende, før man administrerer høye doser melfalan til eldre pasienter.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Clearance av melfalan kan, selv om den er variabel, reduseres ved nedsatt nyrefunksjon.

Høydose melfalan med hematopoietisk stamcelleredning er brukt med godt resultat selv hos dialyseavhengige pasienter med nyresvikt i terminalfasen.

Som en veiledning er en dosereduksjon på 50 % vanlig for høydose melfalan-behandling uten hematopoietisk stamcelleredning hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinclearance 30 til 50 ml/min). Høydose melfalan (over 140 mg/m<sup>2</sup>) uten hematopoietisk stamcelleredning skal ikke brukes hos pasienter med mer alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Når høydose melfalan (100 til 240 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate) gis intravenøst, vil behovet for dosereduksjon avhenge av graden av nedsatt nyrefunksjon, om hematopoietiske stamceller settes inn igjen, og behandlingsbehovet.

Melfalaninjeksjon skal gis med hematopoietisk stamcelleredning ved doser over 140 mg/m<sup>2</sup>.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon og det er utilstrekkelige data om pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### Administrasjonsmåte

Det anbefales å sikre at pasienten er godt hydrert og har tvungen diurese og profylaktisk administrasjon av legemidler mot infeksjon (bakterier, sopp, virus) (se pkt. 4.4).

Administrasjon av cyklofosfamid i forkant av behandlingen ser ut til å redusere alvorlighetsgraden av gastrointestinal skade induisert av høydose PHELINUN. Se i utgitt litteratur for mer detaljert informasjon (se pkt. 4.8).

Bruk av profylaktiske tiltak som f.eks. administrasjon av legemidler mot infeksjon kan være nyttig (se pkt. 4.8).

Forekomsten av GvHD kan forebygges ved å bruke immunterapi etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon som profylakse (se pkt. 4.8).

PHELINUN er kun til intravenøs bruk.

Risiko for ekstravasasjon kan forekomme når PHELINUN administreres intravenøst via en perifer vene. I tilfelle ekstravasasjon, bør administrering avbrytes umiddelbart, og et sentralt venekateter skal benyttes.

Hvis høydose administreres med eller uten transplantasjon, anbefales det at legemidlet administreres som en fortynnet oppløsning via et sentralt venekateter for å unngå ekstravasasjon.

Det anbefales at PHELINUN som konsentrat (5 mg/ml) injiseres langsomt inn i porten for en hurtigflytende infusjonsløsning.

Dersom det ikke er hensiktsmessig å injisere konsentratet (5 mg/ml) langsomt i en hurtigflytende infusjonsløsning, kan PHELINUN administreres etter ytterligere fortynning med natriumklorid

9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i en "langsomt-flytende" oppløsning i en infusjonspose. Total tid fra tilberedning av oppløsningen til infusjonen er fullført, skal ikke overstige 1 time og 30 min. Når PHELINUN fortynnes ytterligere i en infusjonsløsning, har legemidlet redusert stabilitet, og nedbrytningen øker raskt etter hvert som temperaturen stiger.

Det anbefales å gjennomføre infusjonen ved temperaturer under 25 °C.

#### *Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet*

Tilberedning av injiserbare cytotoksiske oppløsninger må utføres av kvalifisert helsepersonell med kunnskap om håndtering av alkyleringsmidler under forhold som sikrer at miljøet og helsepersonellet er beskyttet.

Ekskreter og oppkast må håndteres med varsomhet. Personell som er gravide må advares og skal ikke håndtere PHELINUN.

Hvis PHELINUN utilsiktet kommer i kontakt med huden, må huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann.

Ved utilsiktet kontakt med øyne eller slimhinner, må du skylle med rikelig med vann.

Unngå innånding av produktet.

Eventuelle rester av legemidlet, samt alt materiell som er brukt under rekonstituering og administrering må kasseres i henhold til standard prosedyrer for håndtering av cytotoksiske produkter, og man må følge lokalt regelverk tilknyttet destruksjon av farlig avfall.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene som er listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (kun når det gjelder behandling før HSCT) og amming (se pkt. 4.6).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Melfalan kan forårsake lokal vevsskade. Hvis det oppstår ekstravasasjon, skal det ikke administreres ved direkte injeksjon til en perifer vene (se pkt. 4.2).

Hepatisk veno-okklusiv sykdom er en alvorlig komplikasjon som kan oppstå i løpet av behandling med melfalan.

#### Overvåking

Ettersom melfalan er et potent myelosuppressivt middel, er det svært viktig å overvåke blodtellingen nøye, for å unngå muligheten for betydelig myelosuppresjon og risiko for irreversibel beinmargsaplasi eller irreversibel beinmargsvikt.

Antall blodceller kan fortsette å falle (cytopeni) etter at behandlingen er avsluttet. Ved første tegn på et unormalt, stort fall i leukocytter eller alvorlig trombocytopeni, skal behandlingen avbrytes midlertidig. PHELINUN skal brukes med forsiktighet hos pasienter som har gjennomgått nylig strålebehandling eller cellegift på grunn av økt beinmargtoksisitet.

Det anbefales å sikre at pasienten er godt hydrert og har tvungen diurese og profylaktisk administrasjon av legemidler mot infeksjon (bakterier, sopp, virus). Administrasjon av blodprodukter skal vurderes om nødvendig.

Det anbefales å overvåke den generelle helsetilstanden og nyrestatus hos pasienter som mottar høyedose PHELINUN.

Forekomsten av diaré, oppkast og stomatitt representerer toksisitet som begrenser dosen hos pasienter som mottar høye intravenøse doser PHELINUN i forbindelse med autolog beinmargtransplantasjon. Administrasjon av cyklofosamid i forkant av behandlingen ser ut til å redusere alvorlighetsgraden av

gastrointestinal skade induert av høydose PHELINUN. Se i utgitt litteratur for mer detaljert informasjon.

### Mutagenisitet

Melfalan er mutagent i dyr, og kromosomavvik er observert hos pasienter som blir behandlet med legemidlet.

### Karsinogenitet

*Akutt myeloid leukemi (AML) og myelodysplastiske syndromer.*

Melfalan er rapportert å være leukemogent (akutt leukemi og myelodysplastiske syndromer). Det har vært rapportert akutt leukemi etter melfalanbehandling ved sykdommer som f.eks. amyloid, malignt melanom, multippelt myelom, makroglobulinemi, kuldeagglutinasjonssyndrom og eggstokkreft. Den leukemogene risikoen må veies opp mot de potensielle behandlingsfordelene når man vurderer bruk av melfalan, spesielt når det brukes sammen med talidomid eller lenalidomid og prednison, ettersom det er fastslått at disse kombinasjonene øker den leukemogene risikoen. Før, under og etter behandling må legen undersøke pasienten under ordinære kontroller for å oppdage kreft tidlig og starte behandling om nødvendig.

### *Solide tumorer*

Bruk av alkyleringsmidler er knyttet til utvikling av ny primær malignitet (second primary malignity, SPM). Spesielt melfalan i kombinasjon med lenalidomid og prednison, og i mindre grad i kombinasjon med talidomid og prednison, er forbundet med økt risiko for solid SPM for eldre pasienter med nylig diagnostisert multippelt myelom.

### Tromboemboliske komplikasjoner

Bruk av melfalan sammen med lenalidomid og prednison eller talidomid eller deksametason har vært forbundet med økt risiko for tromboemboliske komplikasjoner.

Spesielt hos pasienter med økte risikofaktorer for trombose, må antitrombotiske profylaktiske tiltak vurderes (se pkt. 4.2 og 4.8).

Dersom pasienten opplever tromboemboliske komplikasjoner, må behandlingen stoppes og standard antikoagulerende behandling igangsettes. Så snart pasienten er stabilisert av antikoagulerende behandling og komplikasjonene ved den tromboemboliske hendelsen er under kontroll, kan melfalan brukes sammen med lenalidomid og prednison, eller talidomid og prednison eller deksametason kan gjenopptas i opprinnelig dose, avhengig av vurderingen av risiko og fordeler. Pasienten må fortsette med antikoagulerende behandling så lenge behandlingen med melfalan pågår.

### Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan ha betydelig beinmargssuppresjon, må disse pasientene overvåkes nøye.

Clearance av melfalan kan være redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som også kan ha uremisk beinmargssuppresjon. Dosereduksjon kan derfor være nødvendig, og disse pasientene skal kontrolleres nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av melfalan etterfulgt av allo-HSCT hos barn under 2 år med AML er ikke fastslått, ettersom data vedrørende sikkerhet og total overlevelse (OS) ikke rapporteres separat for denne alderskategorien (se pkt. 4.8 og 5.1).

Sikkerhet og effekt ved bruk av melfalan som en del av kondisjoneringsregimet før allo-HSCT hos barn under 2 år med ALL er ikke fastslått.

Melfalan skal ikke brukes hos ungdom over 12 år med AML, som kondisjoneringsbehandling etterfulgt av allo-HSCT, grunnet økning i antall transplantat-relaterte dødsfall (se pkt. 5.1).

### Hjelpestoffer med kjent effekt

#### Etanol

*PHELINUN 50 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*

Dette legemidlet inneholder 0,4 g alkohol (etanol) i hvert hetteglass med oppløsning, som tilsvarer 42 mg/ml (0,42 % w/v). Mengden i 10 ml av dette legemidlet tilsvarer 10 ml øl eller 4 ml vin.

*PHELINUN 200 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*

Dette legemidlet inneholder 1,6 g alkohol (etanol) i hvert hetteglass med oppløsning, som tilsvarer 42 mg/ml (0,42 % w/v). Mengden i 40 ml av dette legemidlet tilsvarer 40 ml øl eller 17 ml vin.

Til sammenligning vil sannsynligvis blodkonsentrasjonen (BAC) ligge rundt 50 mg / 100 ml for en voksen som drikker et vanlig glass vin eller 500 ml øl.

Samtidig administrering av legemidler som inneholder propylenglykol eller etanol kan føre til akkumulering av etanol og fremkalle bivirkninger, spesielt hos små barn med lav eller umoden metabolsk kapasitet.

#### *Voksne*

En dose på 200 mg/m<sup>2</sup> av dette legemidlet administrert til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering på 40 mg/kg med etanol, noe som kan føre til en stigning i BAC på rundt 6,67 mg/100 ml. Mengden alkohol i dette legemidlet har sannsynligvis ingen innvirkning på voksne.

#### *Barn og ungdom*

En dose på 240 mg/m<sup>2</sup> av dette legemidlet administrert til et barn som er 8 år og veier 30 kg, vil medføre en eksponering på 76,8 mg/kg med etanol, noe som kan føre til en stigning i blodkonsentrasjonen (BAC) på rundt 12,8 mg/100 ml.

En dose på 240 mg/m<sup>2</sup> av dette legemidlet administrert til et barn som er 12 år og veier 40 kg, vil medføre en eksponering på 110 mg/kg med etanol, noe som kan føre til en stigning i blodkonsentrasjonen (BAC) på rundt 18,3 mg/100 ml.

Alkoholen i dette preparatet vil sannsynligvis påvirke barn og unge. Virkningene kan omfatte å føle seg søvnnig samt adferdsendringer. Det kan også påvirke deres evne til å konsentrere seg og delta i fysiske aktiviteter.

Dette må man være oppmerksom på hos barn og unge i høyrisikogrupper som f.eks. pasienter med leversykdom eller epilepsi.

#### Propylenglykol

*PHELINUN 50 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*

Dette legemidlet inneholder 6,2 g propylenglykol i hver 10 ml med oppløsningsvæske, som tilsvarer 0,62 g/ml.

*PHELINUN 200 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*

Dette legemidlet inneholder 24,9 g propylenglykol i hver 40 ml med oppløsningsvæske, som tilsvarer 0,62 g/ml.

Samtidig administrasjon med alle andre substrater for alkohol dehydrogenase f.eks. etanol kan forårsake alvorlige bivirkninger hos barn under 5 år.

Propylenglykol har ikke blitt vist å føre til reproduksjons- og utviklingstoksisitet hos dyr og mennesker. Imidlertid kan det nå fosteret og er påvist i morsmelk. Som en konsekvens, skal administrering av propylenglykol til gravide eller ammende pasienter vurderes individuelt for hver enkelt pasient.

Medisinsk overvåking er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, fordi det er rapportert om en rekke bivirkninger forbundet med propylenglykol f.eks. forstyrrelser i nyrefunksjon (akutt tubulær nekrose), akutt nyresvikt og forstyrrelser i leverfunksjon.

En rekke bivirkninger som hyperosmolalitet, laktacidose, forstyrrelser i nyrefunksjon (akutt tubulær nekrose), akutt nyresvikt; kardiotoxiskitet (arytmi, hypotensjon), sykdommer i sentralnervesystemet (depresjon, koma, anfall); respirasjonsdepresjon, åndenød, forstyrrelser i leverfunksjon, hemolytisk reaksjon (intravaskulær hemolyse), hemoglobinuri og flerorgandysfunksjon har blitt rapportert ved høye doser eller ved langvarig bruk av propylenglykol.

De fleste bivirkninger reverseres ved gradvis nedtrapping av propylenglykol og i alvorlige tilfeller etter hemodialyse.

Medisinsk overvåking er nødvendig.

#### Natrium

*PHELINUN 50 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

*PHELINUN 200 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*

Dette legemidlet inneholder 62,52 mg natrium i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Nalidiksinsyre

Intravenøs administrering av høydose PHELINUN sammen med nalidiksinsyre hos barn har forårsaket blødende enterkolitt med dødelig utfall. Kombinert behandling av melfalan med nalidiksinsyre skal unngås.

#### Busulfan

Ved bruk av busulfan-melfalan-regimet hos pediatrikisk populasjon er det rapportert at administrering av melfalan mindre enn 24 timer etter siste perorale administrering av busulfan kan påvirke utvikling av toksisitet.

#### Cyklosporin

Nedsatt nyrefunksjon er beskrevet hos beinmargtransplanterte pasienter som fikk intravenøs kondisjoneringsbehandling med høydose melfalan og som deretter fikk cyklosporin for å hindre utvikling av transplantat-mot-vert-sykdom.

#### Levende, svekkede vaksiner

En risiko for generell sykdom som kan føre til dødelig utfall har blitt beskrevet. Risikoen er økt for pasienter som allerede har svakt immunforsvar på grunn av underliggende sykdom. En inaktivert vaksine skal brukes når dette finnes (poliomyelitt).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner i fertil alder / Prevensjon for kvinner og menn

Som med all behandling med cytotoksiske legemidler skal menn og kvinner som får melfalan bruke effektive og pålitelige prevensjonsmetoder frem til og med seks måneder etter avsluttet behandling.

##### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data fra bruken av melfalan hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ikke kjent, men på grunn av de mutagene egenskapene og den strukturelle likheten til melfalan med kjente teratogene stoffer, er det mulig at melfalan kan føre til medfødte misdannelser i avkom hos behandlede pasienter.

Bruk av melfalan som antikreftbehandling skal unngås når det er mulig i løpet av graviditet, spesielt i løpet av første trimester. Man må vurdere om behandlingsfordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret i hvert enkelt tilfelle.

HSCT er kontraindisert hos gravide kvinner. Derfor er melfalan kontraindisert i løpet av graviditeten for denne indikasjonen (se pkt. 4.3).

##### Amming

Det er ukjent om melfalan eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av sine mutagene egenskaper er melfalan kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

##### Fertilitet

Melfalan forårsaker suppresjon av eggstokkfunksjonen hos kvinner før overgangsalderen, noe som fører til amenoré hos et betydelig antall pasienter.

Dyrestudier har vist at melfalan kan ha negativ innvirkning på spermatogenesis (se pkt. 5.3). Melfalan kan derfor forårsake midlertidig eller permanent sterilitet hos mannlige pasienter. Nedfrysing av sædceller før behandling anbefales.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Melfalan har moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Det er sannsynlig at enkelte bivirkninger av melfalan, som kvalme og oppkast, kan påvirke denne evnen. Dette legemidlet inneholder også alkohol, som sannsynligvis påvirker barn og ungdom (se pkt. 4.4).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var hematologisk og gastrointestinal toksisitet, samt svekkelse av immunforsvaret, og disse anses som forventede konsekvenser av myelosuppresjon. Infeksjoner, akutt og kronisk transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) ble rapportert som hovedårsakene til sykkelighet og dødelighet i allo-HSCT-settingen. Beinmargsvikt, stomatitt, slimhinnebetennelse, gastrointestinal blødning, diaré, kvalme, oppkast, amenoré, eggstokksykdommer og for tidlig overgangsalder er også rapportert med frekvens vanlig.

##### Bivirkningstabell

Bivirkningene som er omtalt i dette avsnittet ble identifisert ut fra informasjon knyttet til andre legemidler med melfalan, undersøkelse av utgitt litteratur, og den europeiske databasen

EudraVigilance om bruk av melfalan som del av kombinasjonsregimer for allo-HSCT-settingen. Med unntak av Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, som ble identifisert hos bare én pasient, ble bivirkningene i tabellen nedenfor rapportert for to eller flere pasienter. Frekvenser beskrives som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ), og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering presenteres de alvorligste bivirkningene først, og videre bivirkninger med lavere alvorlighetsgrad.

| MedDRA organklassesystem                                                             | Frekvens       | Bivirkninger                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>                                           | Vanlige        | Infeksjon                                                                                                                                               |
|                                                                                      | Mindre vanlige | Septisk sjokk                                                                                                                                           |
| <b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b> | Mindre vanlige | Ny primær malignitet (SPM), Sekundær akutt myeloid leukemi, Myelodysplastisk syndrom                                                                    |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                                        | Svært vanlige  | Myelosuppresjon som fører til Nøytropeni, Trombocytopeni, Anemi                                                                                         |
|                                                                                      | Mindre vanlige | Trombotisk mikroangiopati                                                                                                                               |
|                                                                                      | Sjeldne        | Hematolytisk anemi                                                                                                                                      |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                                                 | Svært vanlige  | Akutt transplantat-mot-vert-sykdom, Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom                                                                                |
|                                                                                      | Sjeldne        | Hypersensitivitet (urtikaria, ødem, hudutslett og anafylaktisk sjokk)                                                                                   |
|                                                                                      | Ikke kjent     | Hemofagocytisk lymfohistiocytose                                                                                                                        |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                                        | Mindre vanlige | Intrakraniell blødning                                                                                                                                  |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                                               | Sjeldne        | Hjertestans                                                                                                                                             |
|                                                                                      | Ikke kjent     | Hjertesvikt, Kardiomyopati, Perikardisk effusjon                                                                                                        |
| <b>Karsykdommer</b>                                                                  | Ikke kjent     | Blødning, Dyp venetrombose og Lungeembolisme                                                                                                            |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>                        | Mindre vanlige | Interstitiell lungesykdom, Lungefibrose, Idiopatisk lungebetennelsessyndrom, Lungeblødning, Respirasjonssvikt, Akutt lundesviktsyndrom, Lungebetennelse |
|                                                                                      | Ikke kjent     | Pulmonær hypertensjon                                                                                                                                   |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                                                   | Vanlige        | Diaré, Kvalme, Oppkast, Stomatitt,                                                                                                                      |

| MedDRA organklasser                                       | Frekvens       | Bivirkninger                                                               |
|-----------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                           |                | Gastrointestinal blødning                                                  |
| Sykdommer i lever og galleveier                           | Mindre vanlige | Hepatoksisitet, Veneokklusiv leversykdom                                   |
|                                                           | Sjeldne        | Unormal leverfunksjonstest, Gulsott                                        |
| Hud- og underhudssykdommer                                | Svært vanlige  | Alopesi etter høydose                                                      |
|                                                           | Vanlige        | Alopesi etter konvensjonell dose                                           |
|                                                           | Mindre vanlige | Makulopapuløst utslett, Alopesi                                            |
|                                                           | Sjeldne        | Pruritus                                                                   |
|                                                           | Ikke kjent     | Stevens-Johnson syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse                       |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             | Mindre vanlige | Akutt nyreskade, Nyresvikt                                                 |
|                                                           | Ikke kjent     | Cystisk blødning, Nefrotisk syndrom                                        |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                | Vanlige        | Amenoré, Eggstokksvikt, Eggstokksykdom, Tidlig overgangsalder, Azoospermia |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Vanlige        | Slimhinneinflammasjon, Multippel organsviktsyndrom, Feber                  |
|                                                           | Mindre vanlige | Varmefølelse, Lammelse                                                     |
| Undersøkelser                                             | Ikke kjent     | Økt innhold av kreatinin i blodet                                          |

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner og GvHD var, selv om de ikke var forårsaket direkte av melfalan, hovedårsakene til dødsfall, spesielt i forbindelse med allogen transplantasjon.

#### Infeksiøse og parasittære sykdommer

Alle pasienter i målgruppen har økt risiko for infeksjoner på grunn av svekket immunforsvar. Myelosuppresjon og immunsuppressive effekter fremkalt av melfalan kan øke risikoen for utvikling av infeksjoner, som kan ha dødelig utfall i de mest alvorlige tilfellene. Bruk av profylaktiske tiltak som f.eks. administrasjon av legemidler mot infeksjon kan være nyttig.

#### Transplantat-mot-vert-sykdom

GvHD er en svært vanlig komplikasjon ved allogen HSCT. Opptil  $\approx 60\%$  av pasientene utvikler akutt og/eller kronisk GvHD. Alvorlighetsgraden av GvHD kan variere fra mild til dødelig i de mest alvorlige sykdomstilfellene.

Forekomsten av GvHD kan forebygges ved å bruke immunterapi etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon som profylakse.

#### Pediatrik populasjon

### Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

På grunnlag av de identifiserte sikkerhetsrapportene i litteraturen, virker den pediatrike populasjonen mer utsatt for å utvikle respiratoriske komplikasjoner enn voksne. Spesielt ble respiratoriske komplikasjoner med dødelig utfall rapportert som høyere for spedbarn under 2 år enn for barn og ungdommer.

### Gastrointestinale sykdommer

På grunnlag av de identifiserte sikkerhetsrapportene i litteraturen, ser det ut til at den pediatrike populasjonen er mer utsatt for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Vedlegg V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer og tegn

Gastrointestinale symptomer, inkludert kvalme og oppkast, er de mest sannsynlige tegnene på akutt intravenøs overdosering. Det kan også oppstå skade på den gastrointestinale slimhinnen. Diare, noen ganger med blod, har blitt rapportert etter intravenøs overdosering. Hovedeffekten med hensyn til toksisitet er beinmargssuppresjon, som fører til anemi, nøytropeni og trombocytopeni.

### Behandling

Det finnes ingen spesifikk motgift. Blodbildet skal overvåkes nøye i minst fire uker etter overdose, inntil det er tydelige tegn til forbedring.

Behandlingen skal være symptomatisk: blodoverføring, antibiotisk behandling, hematopoietiske vekstfaktorer om nødvendig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, sennepsgassanaloger, ATC-kode: L01AA03.

### Virkningsmekanisme

Melfalan er et bifunksjonelt alkyleringsmiddel som hindrer separasjon og replikasjon av DNA. Dannelse av karbonium er et mellomstadium fra hver av de to bis-2-kloretylgruppene, og det muliggjør alkylering gjennom kovalent binding med 7-nitrogenet av guanin på DNA, som fører til tverrbinding av de to DNA-strengene og forhindrer cellereplikasjon.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Dokumentasjon av effekt og sikkerhet ved bruk av PHELINUN i kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler er hentet fra medisinsk litteratur. Totalt rapporterte studiene effektivitetsresultater for 3096 pasienter, hvorav 607 var fra studier som kun rapporterte resultater i den pediatrike populasjonen (under 18 år). Endepunkter i disse studiene var total overlevelse (OS), sykdomsfri overlevelse (DFS), hendelsesfri overlevelse (EFS) og dødsfall uten tilbakefall (NRM). Resultatene av publiserte kliniske

studier som støtter effekten av melfalan er oppsummert nedenfor fordelt på voksen og pediatrik populasjon.

### Voksne

#### *Baron et al., 2015*

Denne retrospektive studien, utført av Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, sammenlignet resultatene for en kohort på 394 AML-pasienter som fikk HSCT fra et søsken etter fludarabin-busulfan (n=218) eller fludarabin-melfalan (n=176). Busulfan-dosen spente fra 7,1 til 8,9 mg/kg [oral] eller fra 6,0 til 6,9 mg/kg [intravenøs]; melfalandosen spente fra 130 til 150 mg/m<sup>2</sup>. Begge er ansett som RIC. Det var en statistisk signifikant reduksjon i tilbakefallsrisiko på 2 år for fludarabin-melfalan (FM) versus fludarabin-busulfan (FB) hos AML-pasienter (FM 20 %, FB 30 %; p = 0,007), som ble bekreftet i multivariatanalyse (HR 0,5, 95 % KI 0,3-0,8, p = 0,01).

#### *Kawamura et al., 2017*

Denne retrospektive studien utført i Japan sammenlignet transplantasjonsresultatene fra pasienter i alderen 50 år eller eldre med AML, ALL eller MDS etter fludarabin med melfalan (140 mg/m<sup>2</sup> i.v.) (FM, n=423), fludarabin med periodiske doser busulfan (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n=463), og fludarabin med høyere doser busulfan (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n=721). FM og FB2 anses som RIC-regimer og FB4 anses som et MAC-regime. Det var en statistisk signifikant reduksjon i tilbakefallsrisiko på 3 år for fludarabin-melfalan versus fludarabin-busulfan mellomdose (FB2) hos AML/ALL/MDS-pasienter (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; p = 0,0027), bekreftet i multivariatanalyse (HR 0,56, 95 % KI 0,42-0,74, p = 0,001).

#### *Eom et al., 2013*

Denne kasus-kontrollstudien utført i Sør-Korea på høyrisiko ALL-pasienter i første eller andre remisjon, sammenlignet resultater etter RIC (melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> og fludarabin 150 mg/m<sup>2</sup>; n=60) eller MAC (TBI 13,2 Gy + cyklofosamid 120 mg/kg; n=120) allo-HSCT. OS-hastighet ved 5 år for fludarabin-melfalan var 54,5 %. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i OS-hastighet ved 5 år for fludarabin-melfalan vs TBI-cyklofosamid hos høyrisiko ALL-pasienter, på tross av at RIC-pasienter er eldre eller har flere komorbiditeter og derfor ikke er kvalifisert for myeloablative kondisjonering.

### Pediatrik populasjon

#### *Maligne hematologiske sykdommer*

Tre retrospektive studier viste sikkerhet og effekt av PHELINUN sammen med andre cytotoksiske legemidler før allogeen HPCT i den pediatrike populasjonen med maligne hematologiske sykdommer, inkludert AML og MDS.

#### *Lucchini et al. 2017*

Denne retrospektive studien, utført av the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, sammenlignet resultatene for barn > 2 til < 18 år som gjennomgikk en første allogeen HSCT fra et matchet søsken eller en ikke-beslektet donor for AML i CR1 etter enten Busulfan-Cyklofosamid-Melfalan (140 mg/m<sup>2</sup>) (n = 133), Busulfan-Cyklofosamid (n = 389) eller TBI-cyklofosamid (n = 109). Begge er ansett som MAC. Det var en statistisk signifikant reduksjon i tilbakefall på 5 år for busulfan-cyklofosamid-melfalan (BuCyMel) versus TBI-cyklofosamid (TBICy) og busulfan-cyklofosamid (BuCy): (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %; p <0,01) bekreftet i multivariatanalyse (ELLER 0,44, 95 % KI 0,25-0,80; p <0,01). OS-rate og NRM-rate ved 5 år for BuCyMel-regimet var 76,6 % og 10,8 %, uten statistisk signifikante forskjeller mellom grupper i OS- eller NRM-rate etter 5 år i multivariatanalyse.

#### *Locatelli et al., 2015*

Denne retrospektive studien, utført av AIEOP-gruppen, analyserte resultatene av 143 barn, inkludert 39 pasienter mellom 0-1 års alder og 17 mellom 1-2 år som fikk en allo-HSCT for å konsolidere

remisjon etter oppnåelse av CR1 i AML. Kondisjoneringsregime var busulfan, cyklofosfamid og melfalan (140 mg/m<sup>2</sup>).

I en undergruppeanalyse med forskjellige alderskategorier (<1 år, 1-2 år, 2-10 år, >10 år) var det ingen statistisk signifikant forskjell i sykdomsfri overlevelse ved 8 år. Analyse av sammenhengen mellom alder og endepunkter OS og TRM ble ikke rapportert.

#### *Strahm et al., 2011*

Denne retrospektive studien, utført av European Working Group of MDS in Childhood, analyserte 97 barn med MDS behandlet med en allo-HSCT etter induksjon av BuCyMel (melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> enkeltdose). OS-raten var 63 %, EFS-raten var 59 % og tilbakefallsraten var 21 % ved 5 år.

Studien til Lucchini et al., 2017, inkluderte ikke barn under to år, og studien til Locatelli et al., 2015, rapporterte ikke OS, sikkerhetsdata og TRM separat for denne alderskategorien. I studien til Sauer et al., 2019, som vurderte BuCyMel-regimet hos barn med AML, korrelerte TRM med alderen med en frekvens på 9 % hos barn yngre enn 12 år og 31 % hos eldre barn og ungdom. Sikkerhet og effekt er derfor ikke fastslått for barn under 2 år med AML, og melfalan skal ikke brukes på barn med AML som er yngre enn 12 år (se pkt. 4.4).

#### *Ikke-maligne hematologiske sykdommer*

Ti studier vurderte sikkerheten og effekten av PHELINUN sammen med andre cytotoksiske legemidler før allogen HSCT hos totalt 504 pasienter inkludert den pediatrike populasjonen (aldersgruppe 2 måneder - 18 år) med ikke-maligne hematologiske sykdommer inkludert talassemi, sigdcellesykdom, hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) og X-linked lymphoproliferative disease, kombinert immunsvikt og variabel immunsvikt (CVID), alvorlig kombinert immunsvikt (SCID), ikke-Fanconi anemi og lidelser ved svikt i beinmargen og metabolske forstyrrelser.

De fleste studier brukte et RIC-regime med alemtuzumab, fludarabin og melfalan 140 mg/m<sup>2</sup>. Den største studien ble utført av Marsh et al. 2015.

#### *Marsh et al. 2015*

I denne retrospektive studien av allo-HSCT ved ikke-maligne hematologiske sykdommer, ble 210 barn satt på et RIC-regime med alemtuzumab, fludarabin og melfalan 140 mg/m<sup>2</sup>. OS rapportert ved 1 år var 78 % og ved 3 år var den 69 %. EFS etter tre år var 84 % for pasienter som gjennomgikk transplantasjon med en HLA-matchet beslektet donor, sammenlignet med 64 %, 57 % og 14 % for pasienter som gjennomgikk transplantasjon med henholdsvis en matchet ikke-beslektet donor, eller en donor hvor 1 allel ikke samsvarte, eller en donor hvor 2 alleler ikke samsvarte (P <.001). Fem % av pasienter trengte ny transplantasjon på grunn av graft-tap.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Absorpsjonen av oral melfalan er svært variabel både med hensyn til tiden det tar før legemidlet først kan gjenfinnes i plasma, og når det når toppplasmakonsentrasjon.

I studier av absolutt biotilgjengelighet av melfalan, spente gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet fra 56 til 85 %.

Intravenøs administrasjon kan brukes for å unngå variasjon i absorpsjon under myeloablativ kondisjonering.

### Distribusjon

Melfalan distribueres til de fleste av kroppens vev. Det binder seg moderat til plasmaproteiner, med rapportert binding som spenner fra 69 % til 78 %. Det er bevis for at proteinbindingen er lineær i området for plasmakonsentrasjoner som vanligvis oppnås ved standard dosebehandling, men at bindingen kan bli konsentrasjonsavhengig ved konsentrasjoner som kan ses i høydose-behandling. Serumalbumin er det viktigste bindingsprotein, og står for 55 til 60 % av bindingen, og 20 % er bundet til et  $\alpha$ 1-syre glykoprotein. Studier av melfalanbinding har også påvist at det finnes en irreversibel komponent som kan tilskrives alkyleringsreaksjonen med plasmaproteiner.

Hos 28 pasienter med forskjellige ondartede tilstander som ble gitt doser på mellom 70 og 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde som en infusjon på 2 til 20 minutter, var gjennomsnittlig distribusjonsvolum i stabil tilstand og sentral kompartement henholdsvis 40,2 ± 18,3 liter og 18,2 ± 11,7 liter.

Melfalan viser begrenset penetrering av blod-hjernebarrieren. Flere undersøkere har innhentet prøver med cerebrospinalvæske, uten å finne noe målbart legemiddel. Lave konsentrasjoner i cerebrospinalvæske (~10 % av det i plasma) ble observert i en enkelt høydose-studie på barn.

#### Biotransformasjon

Den kjemiske hydrolysen av melfalan til monohydroksymelfalan og dihydroksymelfalan er den viktigste metabolske veien hos mennesker. Disse metabolittene er inaktive.

*In vivo* og *in vitro* data tyder på at det er spontan nedbryting snarere enn enzymatisk metabolisme som avgjør legemidlets halveringstid hos mennesker.

#### Eliminasjon

Hos 15 barn og 11 voksne som fikk høydose melfalan tilført intravenøst (140 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde) med tvungen diurese, var gjennomsnittlig innledende og terminal halveringstid henholdsvis 6,5 ± 3,6 min og 41,4 ± 16,5 min. Gjennomsnittlige innledende og terminale halveringstider på henholdsvis 8,8 ± 6,6 min og 73,1 ± 45,9 min ble registrert hos 28 pasienter med forskjellige ondartede tilstander som ble gitt doser på mellom 70 og 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde som en infusjon på 2–20 min. Gjennomsnittlig clearance var 564,6 ± 159,1 ml/min.

#### Spesielle populasjoner

##### Nedsatt nyrefunksjon

Clearance av melfalan kan være redusert ved nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4.).

##### Eldre

Ingen korrelasjon er vist mellom alder og clearance av melfalan eller med terminal halveringstid for eliminering av melfalan (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### Mutagenisitet

Melfalan var mutagent i *Salmonella typhimurium*. Melfalan forårsaket kromosomavvik *in vitro* (pattedyrceller) og *in vivo* (gnagere).

Klinisk informasjon om potensiell toksisitet for melfalan angis i pkt. 4.4 og 4.6.

#### Karsinogenitet

Til felles med andre alkyleringsmidler er melfalan rapportert å være leukemogent. Det har vært rapportert akutt leukemi etter melfalanbehandling av sykdommer som f.eks. amyloid, malignt melanom, multipelt myelom, makroglobulinemi, kuldeagglutinasjonssyndrom og eggstokkreft.

Når man vurderer bruk av melfalan, må den mulige fordelene ved behandlingen veies opp mot den potensielle risikoen.

#### Reproduksjonstoksitet og fertilitet

Melfalan var teratogent i rotter etter eksponering for en enkelt dose i studier av reproduksjonstoksisitet. I reproduksjonstoksisitetsstudier med gjentatte doser, var melfalan giftig for fostre og fremkalte medfødte misdannelser.

En enkelt dose melfalan hos hannmus induiserte cytotoxiskitet og kromosomavvik i sædceller. Hos hunnmus ble det observert en nedgang i antall avkom per kull. Etter tilfriskning var antall avkom per kull også redusert over tid, noe som skyldtes redusert antall follikler.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

#### Pulver

Saltsyre (pH-justering) (E507)  
Povidon (E1201)

#### Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker  
Propylenglykol (E1520)  
Etanol  
Natriumcitrat (E331)

### **6.2 Uforlikeligheter**

PHELINUN kan ikke brukes med infusjonsløsninger som inneholder glukose.  
Kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning anbefales brukt.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

#### PHELINUN 50 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

*Uåpnet hetteglass*  
3 år.

#### PHELINUN 200 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

*Uåpnet hetteglass*  
3 år.

#### Etter rekonstituering og fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet etter rekonstituering og fortynning er påvist i 1 time og 30 minutter ved 25 °C. Total tid fra rekonstituering og fortynning til infusjonen fullført skal derfor ikke overstige 1 time og 30 minutter.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes omgående etter rekonstituering. Hvis legemidlet ikke brukes omgående, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar.

Den rekonstituerte oppløsningen skal ikke avkjøles, da dette vil forårsake utfelling.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

### Pulver

Hetteglass type I lukket med en belagt klorbutylgummipropp og forseglet med en aluminiumshette som kan vippes av.

### Oppløsningsvæske

Hetteglass type I lukket med en belagt klorbutylgummipropp og forseglet med en aluminiumshette som kan vippes av.

Pakningsstørrelse: ett hetteglass som inneholder 50 mg eller 200 mg melfalan og ett hetteglass som inneholder 10 ml eller 40 ml oppløsningsvæske.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

### Klargjøring av PHELINUN-løsning

Pulveret skal rekonstitueres umiddelbart etter at hetteglasset åpnes.

PHELINUN skal tilberedes ved en temperatur under 25 °C, ved å rekonstituere det frysetørkede pulveret med 10 ml eller 40 ml oppløsningsvæske og umiddelbart riste godt til du får en klar løsning uten synlige partikler. Kun klar oppløsningsvæske uten partikler skal brukes.

Med mindre konsentratet administreres i en hurtigflytende infusjonsoppløsning via injeksjonsport, må den rekonstituerte løsningen fortynnes ytterligere før administrering med et passende volum 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-injeksjonsoppløsning for å oppnå en endelig konsentrasjon mellom 0,45 og 4,0 mg/ml.

PHELINUN konsentrat og løsning har begrenset stabilitet og bør tilberedes umiddelbart før bruk. Maksimal tid fra rekonstituering og fortynning av oppløsningen i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og til infusjonen skal være fullført, er 1 time og 30 minutter.

### Håndtering og destruksjon

PHELINUN skal klargjøres for bruk i et dedikert klargjøringsområde. Helsepersonell må ha egnet utstyr, inkludert klær med lange ermer, ansiktsvern, hette, vernebriller, sterile engangshansker, beskyttelsesunderlag, beholdere og poser for oppsamling av avfall. Eventuelle ødelagte beholdere skal behandles med samme forholdsregler og anses som kontaminert avfall. Prosedyrene for trygg håndtering og destruksjon av antineoplastiske midler må følges av helsepersonell og medisinsk personell, og gjeldende anbefalinger for cytotoksiske legemidler (se pkt. 4.2) må overholdes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ADIENNE S.r.l. S.U.  
Via Galileo Galilei, 19  
20867 Caponago (MB)  
Italia  
tlf: + 39 0240700445  
e-post: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1487/001

EU/1/20/1487/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16 november 2020

Dato for siste fornyelse:

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### Ytre emballasje

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

PHELINUN 50 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
melfalan

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett pulverhetteglass inneholder 50 mg melfalan (som melfalanhydroklorid)

Etter rekonstituering med 10 ml oppløsningsvæske, er den endelige konsentrasjonen på løsningen 5 mg/ml.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver: saltsyre og povidon

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, propylenglykol, etanol og natriumcitrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 50 mg pulver

Ett hetteglass med 10 ml oppløsningsvæske

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

Etter rekonstituering/fortynning: produktet skal brukes umiddelbart.  
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1487/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass med pulver**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

PHELINUN 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

melfalan

Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

50 mg

**6. ANNET**

Cytotoksisk

ADIENNE S.r.l. S.U.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass med oppløsningsvæske**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Oppløsningsvæske for PHELINUN 50 mg

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Kun for rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

10 ml

**6. ANNET**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### Ytre emballasje

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

PHELINUN 200 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
melfalan

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett pulverhetteglass inneholder 200 mg melfalan (som melfalanhydroklorid)

Etter rekonstituering med 40 ml oppløsningsvæske, er den endelige konsentrasjonen på løsningen 5 mg/ml.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver: saltsyre og povidon

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, propylenglykol, etanol og natriumcitrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 200 mg pulver  
Ett hetteglass med 40 ml oppløsningsvæske

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning

Les pakningsvedlegget før bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

Etter rekonstituering/fortynning: produktet skal brukes umiddelbart.

Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1487/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****Hetteglass med pulver****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PHELINUN 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
melfalan

Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Ett glass med pulver inneholder 200 mg melfalan (som melfalanhydroklorid)

Etter rekonstituering med 40 ml oppløsningsvæske, er den endelige konsentrasjonen på løsningen 5 mg/ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: saltsyre og povidon. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 200 mg pulver

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytotoksisk

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Etter rekonstituering/fortynning: produktet skal brukes umiddelbart.  
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1487/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass med oppløsningsvæske**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Oppløsningsvæske for PHELINUN 200 mg

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Kun for rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

40 ml

**6. ANNET**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **PHELINUN 50 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning melfalan**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør legen hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkningen, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva PHELINUN er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt PHELINUN
3. Hvordan du bruker PHELINUN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PHELINUN
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva PHELINUN er og hva det brukes mot**

PHELINUN inneholder virkestoffet melfalan, som tilhører en gruppe legemidler som heter cytotoksika (også kalt cellegift), og det virker ved å redusere antallet av visse celler.

PHELINUN kan brukes alene eller i kombinasjon med andre legemidler eller med helkroppsstråling for behandling av:

- forskjellige typer beinmargskreft: multippelt myelom, akutt lymfoblastisk leukemi (også kalt akutt lymfatisk leukemi (ALL)) og akutt myelogen leukemi (AML)
- malignt lymfom (Hodgkins lymfom og ikke-Hodgkins lymfom) – kreft som påvirker noen typer hvite blodceller kalt lymfocytter (celler som kjemper mot infeksjoner)
- nevroblastom, en type kreft som vokser fra unormale nerveceller i kroppen
- fremskreden kreft i eggstokkene
- fremskreden brystkreft

PHELINUN brukes også, i kombinasjon med andre cellegiftmedisiner, som forberedende behandling før blodstamcelletransplantasjon for å behandle blodkreft hos voksne og kreft og andre blodsykdommer hos den pediatriske populasjonen.

#### **2. Hva du må vite før du blir gitt PHELINUN**

Snakk med legen din dersom du er usikker.

##### **Du skal ikke bli gitt PHELINUN:**

- dersom du er allergisk overfor melfalan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er gravid (bare ved behandling før blodstamcelletransplantasjon) eller ammer (se avsnitt 2 “Graviditet, amming og fertilitet”).

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Dersom du skal behandles med melfalan, vil blodet ditt bli overvåket nøye, da dette legemidlet er en kraftig cellegift som fører til en betydelig reduksjon i antall blodceller.

Før behandling med melfalan igangsettes, gi legen din beskjed hvis noe av det følgende gjelder for deg:

- dersom du nylig har fått strålebehandling eller har tatt kreftlegemidler, fordi de ofte reduserer antall blodceller
- dersom du har tegn på infeksjon (feber, frysninger, osv.). Ved behandling med melfalan kan legen din foreskrive medisiner som antibiotika, soppdrepende midler eller virusdrepende midler for å forebygge infeksjoner. Legen din kan også vurdere å gi deg blodprodukter (for eksempel røde blodceller og blodplater)
- dersom du har nyreproblemer eller nyresvikt (nyrene dine ikke fungerer bra nok). I slike tilfeller skal dosen av PHELINUN reduseres.
- dersom du noen gang har hatt blodpropp i en vene (trombose). Bruk av melfalan sammen med lenalidomid og prednison eller talidomid eller deksametason kan øke risikoen for å utvikle blodpropp. Legen din kan gi deg et legemiddel for å forebygge dette.

Tilstrekkelig hydrering og tvungen diurese (stort væskevolum gitt i en vene) anbefales når du behandles med melfalan.

For å forhindre og behandle infeksjoner, vil du bli gitt legemidler, som for eksempel legemidler mot infeksjon.

For å forhindre og behandle gastrointestinale komplikasjoner, vil du bli gitt legemidler, som for eksempel kvalmestillende legemidler.

### **Barn og ungdom**

Barn og ungdom kan ha større sjanse for å utvikle alvorlige pusteproblemer og gastrointestinale komplikasjoner. Ta kontakt med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever pusteproblemer eller gastrointestinale problemer.

Melfalan bør ikke brukes som kondisjoneringsbehandling før blodstamcelletransplantasjon hos ungdom over 12 år med akutt myeloid leukemi.

Sikkerhet og effekt ved bruk av melfalan som kondisjoneringsbehandling før transplantasjon av blodstamceller hos barn under 2 år til behandling av akutt myeloid leukemi og akutt lymfoblastisk leukemi er ikke dokumentert.

### **Andre legemidler og PHELINUN**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også for reseptfrie legemidler.

Dette er spesielt viktig dersom du tar noe av følgende:

- annen cellegift (kjemoterapi);
- nalidiksinsyre (et antibiotikum brukt i behandling av urinveisinfeksjoner). Det kan forårsake hemoragisk enterokolitt (blødende tarmbetennelse) med dødelig utfall hos barn når det gis i kombinasjon med melfalan;
- busulfan (brukt i behandling av visse typer kreft). Hos barn har det blitt rapportert at administrering av melfalan mindre enn 24 timer etter den siste perorale administreringen av busulfan kan påvirke utviklingen av toksisiteter;
- dersom du skal vaksineres eller nylig har blitt vaksinert. Dette er fordi noen levende, svekkede vaksiner (som vaksiner mot polio, meslinger, kuma og røde hunder) kan gi deg en infeksjon mens du behandles med melfalan.

Tilfeller av nedsatt nyrefunksjon har blitt rapportert når cyklosporin er brukt for å forebygge transplantat-mot-vert-sykdom etter blodstamcelletransplantasjon.

## **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### Graviditet

Blodstamcelletransplantasjon er kontraindisert hos gravide kvinner. For de andre indikasjonene er behandlingen med melfalan ikke anbefalt under graviditet fordi det kan forårsake irreversibel skade på fosteret.

Dersom du er gravid, er det viktig at du snakker med legen din før du får melfalan. Du og legen må vurdere risikoer og fordeler av behandlingen med melfalan for deg og babyen din.

Du må benytte sikker prevensjon for å unngå graviditet mens du eller partneren din behandles med melfalan og i 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

### Amming

Det er ikke kjent om melfalan går over i morsmelk. Du må ikke amme mens du er under behandling med PHELINUN.

### Fertilitet

Melfalan kan påvirke eggstokker eller sædceller og forårsake infertilitet (manglende evne til å få barn).

Hos kvinner kan eggløsningen, og dermed menstruasjonen, stoppe opp (amenoré). Basert på funn i dyrestudier, kan det hos menn være fravær av eller kun små mengder levedyktige sædceller. Menn anbefales derfor å rådføre seg med lege om oppbevaring av sæd før behandlingen.

### Prevensjon for menn og kvinner

Det anbefales at menn og kvinner som behandles med melfalan bruker effektive prevensjonsmidler under behandlingen og i opptil 6 måneder etterpå.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan forårsake kvalme og oppkast, noe som kan redusere din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Dette legemidlet inneholder også alkohol, noe som sannsynligvis vil påvirke barn og unge. Se avsnitt 2 "PHELINUN inneholder etanol (alkohol)".

## **PHELINUN inneholder etanol (alkohol)**

Dette legemidlet inneholder 0,4 g alkohol (etanol) i hvert hetteglass med oppløsningsvæske, som tilsvarer 42 mg/ml (0,42 % w/v). Mengden i oppløsningsvæsken for dette legemidlet tilsvarer 10 ml øl eller 4 ml vin.

### *Voksne*

Mengden alkohol i dette legemidlet vil sannsynligvis ikke ha noen innvirkning på voksne.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer. Se også informasjonen under Graviditet ovenfor.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er avhengig av alkohol.

### *Barn og ungdom*

Alkoholen i dette preparatet vil sannsynligvis påvirke barn og unge. Effektene kan omfatte å føle seg søvnig, og adferdsendringer. Den kan også påvirke deres evne til å konsentrere seg og delta i fysiske

aktiviteter. Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du har epilepsi eller leverproblemer.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer. Se også informasjonen under Graviditet ovenfor.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er avhengig av alkohol.

### **PHELINUN inneholder propylenglykol**

Dette legemidlet inneholder 6,2 g propylenglykol i hver 10 ml med oppløsningsvæske, som tilsvarer 0,62 g/ml.

Snakk med legen din eller apotek før du gir dette legemidlet til barn under 5 år. Dette gjelder spesielt barnet får andre legemidler som inneholder propyleneglykol eller alkohol.

Ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer med mindre legen din har forskrevet det. Se også informasjonen under Graviditet ovenfor.

Ikke ta dette legemidlet dersom du har en lever- eller nyresykdom med mindre legen din har forskrevet det. Legen din kan ha behov for å gjøre noen ekstra kontroller mens du tar dette legemidlet.

Propylenglykol i dette legemidlet kan ha den samme virkningen som ved å drikke alkohol og øker sannsynligheten for bivirkninger.

Bruk kun dette legemidlet dersom forkrevet av lege. Legen din kan ha behov for å gjøre noen ekstra kontroller mens du tar dette legemidlet.

### **PHELINUN inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker PHELINUN**

PHELINUN vil bare bli gitt til deg av helsepersonell som har erfaring med bruk av kreftlegemidler eller stamcelletransplantasjon.

Legen din beregner dosen med PHELINUN i henhold til kroppsoverflaten eller vekten din og sykdommen din, og hvor bra nyrene dine fungerer.

Når PHELINUN benyttes som behandling før blodstamcelletransplantasjon, gis det alltid i kombinasjon med andre legemidler.

### **Bruk hos voksne**

Anbefalt dose er mellom 100 og 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde. Dosen kan deles likt over 2 eller 3 påfølgende dager.

### **Bruk hos barn og ungdom**

Doseregimet er som følger: én dose på mellom 100 og 240 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde. Dosen kan fordeles likt over 2 eller 3 påfølgende dager.

### **Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon**

Dosen er vanligvis lavere avhengig av hvor alvorlig nyreproblemet er.

### **Administrasjon**

PHELINUN blir gitt som infusjon (drypp) i en vene.

Dersom PHELINUN ved et uhell blir infundert utenfor venen og inn i det omkringliggende vevet eller lekker fra venen inn i det omkringliggende vevet, skal administrasjon av PHELINUN avbrytes umiddelbart, fordi det kan forårsake alvorlig vevsskade. Dette fører vanligvis til stikkende og brennende smerter. Dersom pasientene ikke kan uttrykke at de opplever smerte, bør man overvåke om andre tegn forekommer, for eksempel rødhet eller hevelse på injeksjonsstedet.

#### **Hvis du blir gitt for mye PHELINUN**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du tror at du har blitt gitt for mye eller har gått glipp av en dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Du bør kontakte lege, apotek eller sykepleier med én gang dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene.

### **Alvorlige bivirkninger**

Hvis du får noen av følgende, snakk med spesialistlegen din eller dra til sykehus umiddelbart:

- Transplantat-versus-vert-sykdom etter blodstamcelletransplantasjon (hvor transplanterte celler angriper kroppen din, noe som kan være livstruende)
- Nedgang i antall blodsirkulerende celler og blodplater, som kan føre til anemi (reduisert antall røde blodceller), unormal blødning, hematom (blåmerke)
- Infeksjoner, enkelte ganger alvorlige og livstruende
- Gastrointestinal blødning
- Funksjonsforstyrrelser i to eller flere organsystemer, som kan forårsake ubehag og kan være livstruende
- Reproduksjonsforstyrrelser hos kvinner, som kan forårsake funksjonsforstyrrelser i eggstokker og for tidlig overgangsalder
- For menn: fravær av sædceller i sædvæsken (azoospermi)
- Septisk sjokk
- Progresjon, tilbakefall eller tilbakevending av kreft, utvikling av ny kreft
- Leukemi, myelodysplastisk syndrom (visse typer blodkreft)
- Respirasjonsforstyrrelser: respirasjonssvikt, kortpustethet (akutt lungesviktsyndrom), lungebetennelse (pneumoni, idiopatisk pneumonisyndrom), fortykning av vev i lungene (interstitiell lungesykdom, lungefibrose), blødning i lungene
- Blodproppdannelse i små blodårer i hele kroppen som skader hjernen, nyrer og hjerte
- Blødning i hjernen
- Leversykdommer: forgiftning av lever, blokkering av levervene
- Nyreskade (akutt nyreskade, nefrotisk syndrom), nedsatt nyrefunksjon
- Allergiske reaksjoner; tegn på det kan være elveblest (urtikaria), ødem, hudforandringer, besvimelse, anstrengt pust, lavt blodtrykk, hjertesvikt og død
- Kollaps (på grunn av hjertestans)
- En sykdom hvor de røde blodcellene brytes ned for tidlig – dette kan medføre at du føler deg veldig trett, kortpustet og svimmel, og kan gi deg hodepine og gjøre huden din eller øynene gule
- Kardiovaskulære sykdommer: endringer og avvik i hjertets evne til å pumpe blod, noe som forårsaker væskeopphoping, kortpustethet, tretthetsfølelse (hjertesvikt kardiomyopati), og betennelse rundt hjertet (perikardisk effusjon)
- Økt blodtrykk i lungearterier
- Alvorlige inflammatoriske og immunologiske komplikasjoner (hemofagocytisk lymfohistiocytose)

- Alvorlige hudskader (f.eks. lesjoner, bullae, flassing og i alvorlige tilfeller avskalling) som kan forekomme over hele kroppsoverflaten og som kan være livstruende (Steven-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
- Blødning
- Blodpropper dannet i en dyp vene, spesielt i ben (dyp venetrombose) og tilstopping av lungearterie (lungeembolisme)

#### **Andre bivirkninger inkluderer:**

#### **Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):**

- Alopesi (hårtap) – ved høye doser

#### **Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):**

- Kvalme
- Oppkast
- Diaré
- Betennelse i og omkring munnen (stomatitt)
- Feber, frysninger
- Fravær av menstruasjon (amenoré)
- Alopesi (hårtap) – ved normale doser

#### **Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 100 personer):**

- Hudproblemer: rødme i huden med små sammenflytende hevelser (makulopapuløst utslett)
- Pasienter med alvorlig blodsykdom kan føle seg varme eller få en kriblende følelse.

#### **Sjeldne bivirkninger ( kan forekomme hos 1 av 1000 personer):**

- Kløe (pruritus)
- Leverproblemer som kan påvises i blodprøver eller forårsake gulsott (gulfarging av huden og det hvite i øynene)

#### **Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):**

- Betennelse i blæren med blod i urinen
- Høyere nivå av kreatinin i blodet

#### **Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom**

Barn og ungdom kan utvikle alvorlige pusteproblemer og gastrointestinale komplikasjoner.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger.

Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer PHELINUN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og pakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstituering og fortynning er legemidlet stabilt i 1 time og 30 minutter ved 25 °C. Derfor skal den totale tiden fra rekonstituering og fortynning til fullført infusjon ikke overstige 1 time og 30 minutter.

Fra et mikrobiologisk standpunkt skal legemidlet brukes umiddelbart.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruke. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av PHELINUN**

- Virkestoff er melfalan. Ett pulverhetteglass inneholder 50 mg melfalan (som melfalanhydroklorid). Etter rekonstituering med 10 ml oppløsningsvæske, er konsentrasjonen i den ferdige oppløsningen 5 mg/ml melfalan.
- Andre innholdsstoffer er:  
Pulver: saltsyre (E507) og povidon (E1201)  
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, propylenglykol (E1520), etanol og natriumcitrat (E331) (se avsnitt 2).

### **Hvordan PHELINUN ser ut og innholdet i pakningen**

PHELINUN er et pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Pulveret leveres i et gjennomsiktig hetteglass, inneholdende et hvitt eller lysegult pulver eller pulverkake. Oppløsningsvæsken er en fargeløs, klar oppløsning som leveres i et gjennomsiktig hetteglass.

Hver pakning med PHELINUN inneholder: ett hetteglass med 50 mg pulver (melfalan) og ett hetteglass med 10 ml oppløsningsvæske.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

ADIENNE S.r.l. S.U.  
Via Galileo Galilei, 19  
20867 Caponago (MB)  
Italia  
tlf: +39 0240700445  
e-post: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

### **Tilvirker**

NERPHARMA S.R.L.  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Italia  
tlf: +39.0331.581111

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Følgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### **PHELINUN 50 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

Ved all høydose kjemoterapi må det tas en rekke forholdsregler for å sikre at helsepersonell og deres arbeidsmiljø er beskyttet under tilberedning og håndtering av dette legemidlet, samtidig som det tas hensyn til pasientens sikkerhet.

I tillegg til vanlige forholdsregler for å sikre at injiserbare preparater er sterile, er det nødvendig å:

- ta på langermede klær og stramme mansjetter for å forhindre væskesprut på huden
- ha på kirurgisk munnbind til engangsbruk og vernebriller
- ha på hansker til engangsbruk etter aseptisk håndvask
- tilberede oppløsningen i et område dedikert til dette formålet
- avbryte infusjonen i tilfelle av ekstravasasjon
- kaste materiellet som er brukt under tilberedning av oppløsningen (sprøyter, kompresser, underlag, hetteglass) i beholdere som er ment for dette formålet;
- destruere kontaminert avfall
- behandle ekskret og oppkast med forsiktighet

Hvis PHELINUN utilsiktet kommer i kontakt med huden, må huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann.

Ved utilsiktet kontakt med øyne eller slimhinner, må du skylle med rikelig med vann.

Unngå innånding av produktet.

Gravide kvinner bør unngå å håndtere cytotoksiske legemidler.

### Dosering

#### Voksne

*Multipelt myelom, malignt lymfom (Hodgkins, ikke-Hodgkins lymfom), akutt lymfoblastisk og myeloblastisk leukemi (ALL og AML), eggstokkreft og brystadenokarsinom i høydose*

Doseregimet er som følger: én dose på mellom 100 og 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde (ca. 2,5 til 5,0 mg/kg kroppsvekt). Dosen kan fordeles likt over 2 eller 3 påfølgende dager. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon er nødvendig etter doser over 140 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde.

*Maligne hematologiske sykdommer før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon*

Anbefalt dose er 140 mg/m<sup>2</sup> som én infusjon eller 70 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i to påfølgende dager.

#### Pediatrisk populasjon

*Akutt lymfoblastisk og myeloblastisk leukemi ved høydose*

Doseregimet er som følger: én dose på mellom 100 og 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde (ca. 2,5 til 5,0 mg/kg kroppsvekt). Dosen kan fordeles likt over 2 eller 3 påfølgende dager. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon er nødvendig etter doser over 140 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde.

*Nevroblastom i barndommen*

Anbefalt dose for å konsolidere en respons oppnådd med en konvensjonell behandling er en enkelt dose på mellom 100 mg/m<sup>2</sup> og 240 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde (noen ganger fordelt likt over 3 påfølgende dager) sammen med autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Infusjonen brukes enten alene eller i kombinasjon med stråling og/eller andre cytotoksiske legemidler.

*Hematologiske sykdommer før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon*

Anbefalt dose er som følger:

- maligne hematologiske sykdommer: 140 mg/m<sup>2</sup> som én infusjon;
- ikke-maligne hematologiske sykdommer: 140 mg/m<sup>2</sup> som én infusjon eller 70 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i to påfølgende dager.

### Tromboemboliske komplikasjoner

Tromboseprofylakse må administreres under minst de første 5 måneder av behandlingen, spesielt for pasienter som har større risiko for trombose. Avgjørelsen om å iverksette antitrombotiske profylaktiske tiltak må tas etter en nøye vurdering av de underliggende risikoene for den individuelle pasienten (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det anbefales å sikre at pasienten er godt hydrert og har tvungen diurese og profylaktisk administrasjon av legemidler mot infeksjon (bakterier, sopp, virus) (se pkt. 4.4).

Administrasjon av cyklofosfamid i forkant av behandlingen ser ut til å redusere alvorlighetsgraden av gastrointestinal skade induisert av høydose PHELINUN. Se i utgitt litteratur for mer detaljert informasjon (se pkt. 4.8).

Bruk av profylaktiske tiltak som f.eks. administrasjon av legemidler mot infeksjon kan være nyttig (se pkt. 4.8).

Forekomsten av GvHD kan forebygges ved å bruke immunterapi etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon som profylakse (se pkt. 4.8).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Det er ingen doseanbefaling for administrering av PHELINUN til eldre.

Hyppige, konvensjonelle doser med melfalan administreres til eldre.

Erfaring med bruk av høye doser melfalan til eldre pasienter er begrenset. Det er derfor viktig å forsikre seg om at funksjonsstatus og organfunksjon er tilfredsstillende, før man administrerer høye doser melfalan til eldre pasienter.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Clearance av melfalan kan, selv om den er variabel, bli redusert ved nedsatt nyrefunksjon.

Høydose melfalan med hematopoietisk stamcelleredning er brukt med godt resultat selv hos dialyseavhengige pasienter med nyresvikt i terminalfasen.

Som en veiledning er en dosereduksjon på 50 % vanlig for høydose melfalan-behandling uten hematopoietisk stamcelleredning hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinclearance 30 til 50 ml/min). Høydose melfalan (over 140 mg/m<sup>2</sup>) uten hematopoietisk stamcelleredning skal ikke brukes hos pasienter med mer alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Når høydose melfalan (100 til 240 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate) gis intravenøst, vil behovet for dosereduksjon avhenge av graden av nedsatt nyrefunksjon, om hematopoietiske stamceller settes inn igjen, og behandlingsbehovet. Melfalaninjeksjon skal gis med hematopoietisk stamcelleredning ved doser over 140 mg/m<sup>2</sup>.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon og det er utilstrekkelige data om pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### Tilberedning av PHELINUN-oppløsning

Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på forringelse.

PHELINUN skal tilberedes ved temperaturer under 25 °C. Rekonstituer det frysetørkede pulveret med 10 ml oppløsningsvæske og rist det umiddelbart kraftig inntil oppløsningen blir klar og uten synlige partikler. Kun klar oppløsning uten partikler skal brukes.

Med mindre konsentratet administreres i en hurtigflytende infusjonsoppløsning via injeksjonsport, må den rekonstituerte oppløsningen fortynnes ytterligere før administrering med et passende volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å oppnå en endelig konsentrasjon på mellom 0,45 og 4,0 mg/ml.

PHELINUN konsentrat og oppløsningsvæske har begrenset stabilitet og bør tilberedes umiddelbart før bruk. Maksimal tid fra rekonstituering og fortynning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til infusjonen er avsluttet, er 1 time og 30 minutter.

PHELINUN kan ikke brukes med infusjonsløsninger som inneholder glukose.

Kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning anbefales brukt.

Dersom det oppstår synlig uklarhet eller krystallisering i de rekonstituerte eller fortynnede oppløsningene, må preparatet destrueres.

#### Administrasjonsmåte

PHELINUN er kun til intravenøs bruk.

Risiko for ekstravasasjon kan forekomme når PHELINUN administreres intravenøst via en perifer vene. I tilfelle ekstravasasjon, bør administrering avbrytes umiddelbart, og et sentralt venekateter skal benyttes.

Det anbefales at PHELINUN som konsentrat (5 mg/ml) injiseres langsomt inn i porten for en hurtigflytende infusjonsløsning.

Hvis høydose PHELINUN administreres med eller uten transplantasjon, anbefales det at legemidlet administreres som en fortynnet oppløsning via et sentralt venekateter for å unngå ekstravasasjon. Dersom det ikke er hensiktsmessig å injisere konsentratet (5 mg/ml) langsomt i en hurtigflytende infusjonsløsning, kan PHELINUN administreres etter ytterligere fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i en "langsomt-flytende" oppløsning i en infusjonspose. Når PHELINUN fortynnes ytterligere i en infusjonsløsning, har legemidlet redusert stabilitet, og nedbrytningen øker raskt etter hvert som temperaturen stiger. Det anbefales å gjennomføre infusjonen ved temperaturer under 25 °C.

#### Destruksjon

Infusjonsløsning som ikke er brukt etter 1,5 timer, skal kastes i henhold til standard retningslinjer for håndtering og destruksjon av cytotoksiske legemidler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske legemidler.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **PHELINUN 200 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning melfalan**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør legen hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkningen, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva PHELINUN er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt PHELINUN
3. Hvordan du bruker PHELINUN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PHELINUN
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva PHELINUN er og hva det brukes mot**

PHELINUN inneholder virkestoffet melfalan, som tilhører en gruppe legemidler som heter cytotoksika (også kalt cellegift), og det virker ved å redusere antallet av visse celler.

PHELINUN kan brukes alene eller i kombinasjon med andre legemidler eller med helkroppsstråling for behandling av:

- forskjellige typer beinmargskreft: multippelt myelom, akutt lymfoblastisk leukemi (også kalt akutt lymfatisk leukemi (ALL)) og akutt myelogen leukemi (AML)
- malignt lymfom (Hodgkins lymfom og ikke-Hodgkins lymfom) – kreft som påvirker noen typer hvite blodceller kalt lymfocytter (celler som kjemper mot infeksjoner)
- nevroblastom, en type kreft som vokser fra unormale nerveceller i kroppen
- fremskreden kreft i eggstokkene
- fremskreden brystkreft

PHELINUN brukes også, i kombinasjon med andre cellegiftmedisiner, som forberedende behandling før blodstamcelletransplantasjon for å behandle blodkreft hos voksne og kreft og andre blodsykdommer hos den pediatrike populasjonen.

#### **2. Hva du må vite før du blir gitt PHELINUN**

Snakk med legen din dersom du er usikker.

##### **Du skal ikke bli gitt PHELINUN:**

- dersom du er allergisk overfor melfalan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er gravid (bare ved behandling før blodstamcelletransplantasjon) eller ammer (se avsnitt 2 “Graviditet, amming og fertilitet”).

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Dersom du skal behandles med melfalan, vil blodet ditt bli overvåket nøye, da dette legemidlet er en kraftig cellegift som fører til en betydelig reduksjon i antall blodceller.

Før behandling med melfalan igangsettes, gi legen din beskjed hvis noe av det følgende gjelder for deg:

- dersom du nylig har fått strålebehandling eller har tatt kreftlegemidler, fordi de ofte reduserer antall blodceller;
- dersom du har tegn på infeksjon (feber, frysninger, osv.). Ved behandling med melfalan kan legen din foreskrive medisiner som antibiotika, soppdrepende midler eller virusdrepende midler for å forebygge infeksjoner. Legen din kan også vurdere å gi deg blodprodukter (for eksempel røde blodceller og blodplater);
- dersom du har nyreproblemer eller nyresvikt (nyrene dine ikke fungerer bra nok). I slike tilfeller skal dosen av PHELINUN reduseres;
- dersom du noen gang har hatt blodpropp i en vene (trombose). Bruk av melfalan sammen med lenalidomid og prednison eller talidomid eller deksametason kan øke risikoen for å utvikle blodpropp. Legen din kan gi deg et legemiddel for å forebygge dette.

Tilstrekkelig hydrering og tvungen diurese (stort væskevolum gitt i en vene) anbefales når du behandles med melfalan.

For å forhindre og behandle infeksjoner, vil du bli gitt legemidler, som for eksempel legemidler mot infeksjon.

For å forhindre og behandle gastrointestinale komplikasjoner, vil du bli gitt legemidler, som for eksempel kvalmestillende legemidler.

### **Barn og ungdom**

Barn og ungdom kan ha større sjanse for å utvikle alvorlige pusteproblemer og gastrointestinale komplikasjoner. Ta kontakt med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever pusteproblemer eller gastrointestinale problemer.

Melfalan bør ikke brukes som kondisjoneringsbehandling før blodstamcelletransplantasjon hos ungdom over 12 år med akutt myeloid leukemi.

Sikkerhet og effekt ved bruk av melfalan som kondisjoneringsbehandling før transplantasjon av blodstamceller hos barn under 2 år til behandling av akutt myeloid leukemi og akutt lymfoblastisk leukemi er ikke dokumentert.

### **Andre legemidler og PHELINUN**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også for reseptfrie legemidler.

Dette er spesielt viktig dersom du tar noe av følgende:

- annen cellegift (kjemoterapi);
- nalidiksinsyre (et antibiotikum brukt i behandling av urinveisinfeksjoner). Det kan forårsake hemoragisk enterokolitt (blødende tarmbetennelse) med dødelig utfall hos barn når det gis i kombinasjon med melfalan;
- busulfan (brukt i behandling av visse typer kreft). Hos barn har det blitt rapportert at administrering av melfalan mindre enn 24 timer etter den siste perorale administreringen av busulfan kan påvirke utviklingen av toksisiteter;
- dersom du skal vaksineres eller nylig har blitt vaksinert. Dette er fordi noen levende, svekkede vaksiner (som vaksiner mot polio, meslinger, kuma og røde hunder) kan gi deg en infeksjon mens du behandles med melfalan.

Tilfeller av nedsatt nyrefunksjon har blitt rapportert når cyklosporin er brukt for å forebygge transplantat-mot-vert-sykdom etter blodstamcelletransplantasjon.

## **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### Graviditet

Blodstamcelletransplantasjon er kontraindisert hos gravide kvinner. For de andre indikasjonene er behandlingen med melfalan ikke anbefalt under graviditet fordi det kan forårsake irreversibel skade på fosteret.

Dersom du er gravid, er det viktig at du snakker med legen din før du får melfalan. Du og legen må vurdere risikoer og fordeler av behandlingen med melfalan for deg og babyen din.

Du må benytte sikker prevensjon for å unngå graviditet mens du eller partneren din behandles med melfalan og i 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

### Amming

Det er ikke kjent om melfalan går over i morsmelk. Du må ikke amme mens du er under behandling med PHELINUN.

### Fertilitet

Melfalan kan påvirke eggstokker eller sædceller og forårsake infertilitet (manglende evne til å få barn).

Hos kvinner kan eggløsningen, og dermed menstruasjonen, stoppe opp (amenoré). Basert på funn i dyrestudier, kan det hos menn være fravær av eller kun små mengder levedyktige sædceller. Menn anbefales derfor å rådføre seg med lege om oppbevaring av sæd før behandlingen.

### Prevensjon for menn og kvinner

Det anbefales at menn og kvinner som behandles med melfalan bruker effektive prevensjonsmidler under behandlingen og i opptil 6 måneder etterpå.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan forårsake kvalme og oppkast, noe som kan redusere din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Dette legemidlet inneholder også alkohol, noe som sannsynligvis vil påvirke barn og unge (se avsnitt 2 "PHELINUN inneholder etanol (alkohol)").

## **PHELINUN inneholder etanol (alkohol)**

Dette legemidlet inneholder 1,6 g alkohol (etanol) i hvert hetteglass med oppløsningsvæske, som tilsvarer 42 mg/ml (0,42 % w/v). Mengden i oppløsningsvæsken for dette legemidlet tilsvarer 40 ml øl eller 17 ml vin.

### *Voksne*

Mengden alkohol i dette legemidlet vil sannsynligvis ikke ha noen innvirkning på voksne.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer. Se også informasjonen under Graviditet ovenfor.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er avhengig av alkohol.

### *Barn og ungdom*

Alkoholen i dette preparatet vil sannsynligvis påvirke barn og unge. Effektene kan omfatte å føle seg søvnig, og adferdsendringer. Den kan også påvirke deres evne til å konsentrere seg og delta i fysiske

aktiviteter. Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du har epilepsi eller leverproblemer.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer. Se også informasjonen under Graviditet ovenfor.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er avhengig av alkohol.

### **PHELINUN inneholder propylenglykol**

Dette legemidlet inneholder 24,9 g propylenglykol i hver 40 ml med oppløsningsvæske, som tilsvarer 0,62 g/ml.

Snakk med legen din eller apotek før du gir dette legemidlet til barn under 5 år. Dette gjelder spesielt barnet får andre legemidler som inneholder propyleneglykol eller alkohol.

Ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer med mindre legen din har forskrevet det. Se også informasjonen under Graviditet ovenfor.

Ikke ta dette legemidlet dersom du har en lever- eller nyresykdom med mindre legen din har forskrevet det. Legen din kan ha behov for å gjøre noen ekstra kontroller mens du tar dette legemidlet.

Propylenglykol i dette legemidlet kan ha den samme virkningen som ved å drikke alkohol og øker sannsynligheten for bivirkninger.

Bruk kun dette legemidlet dersom forkrevet av lege. Legen din kan ha behov for å gjøre noen ekstra kontroller mens du tar dette legemidlet.

### **PHELINUN inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder 62,52 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 3 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

## **3. Hvordan du bruker PHELINUN**

PHELINUN vil bare bli gitt til deg av helsepersonell som har erfaring med bruk av kreftlegemidler eller stamcelletransplantasjon.

Legen din beregner dosen med PHELINUN i henhold til kroppsoverflaten eller vekten din og sykdommen din, og hvor bra nyrene dine fungerer.

Når PHELINUN benyttes som behandling før blodstamcelletransplantasjon, gis det alltid i kombinasjon med andre legemidler.

### **Bruk hos voksne**

Anbefalt dose er mellom 100 og 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde. Dosen kan deles likt over 2 eller 3 påfølgende dager.

### **Bruk hos barn og ungdom**

Doseregimet er som følger: én dose på mellom 100 og 240 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde. Dosen kan fordeles likt over 2 eller 3 påfølgende dager.

### **Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon**

Dosen er vanligvis lavere avhengig av hvor alvorlig nyreproblemet er.

### **Administrasjon**

PHELINUN blir gitt som infusjon (drypp) i en vene.

Dersom PHELINUN ved et uhell blir infundert utenfor venen og inn i det omkringliggende vevet eller lekker fra venen inn i det omkringliggende vevet, skal administrasjon av PHELINUN avbrytes umiddelbart, fordi det kan forårsake alvorlig vevsskade. Dette fører vanligvis til stikkende og brennende smerter. Dersom pasientene ikke kan uttrykke at de opplever smerte, bør man overvåke om andre tegn forekommer, for eksempel rødhet eller hevelse på injeksjonsstedet.

#### **Hvis du blir gitt for mye PHELINUN**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du tror at du har blitt gitt for mye eller har gått glipp av en dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Du bør kontakte lege, apotek eller sykepleier med én gang dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene.

### **Alvorlige bivirkninger**

Hvis du får noen av følgende, snakk med spesialistlegen din eller dra til sykehus umiddelbart:

- Transplantat-versus-vert-sykdom etter blodstamcelletransplantasjon (hvor transplanterte celler angriper kroppen din, noe som kan være livstruende)
- Nedgang i antall blodsirkulerende celler og blodplater, som kan føre til anemi (reduisert antall røde blodceller), unormal blødning, hematom (blåmerke)
- Infeksjoner, enkelte ganger alvorlige og livstruende
- Gastrointestinal blødning
- Funksjonsforstyrrelser i to eller flere organsystemer, som kan forårsake ubehag og kan være livstruende
- Reproduksjonsforstyrrelser hos kvinner, som kan forårsake funksjonsforstyrrelser i eggstokker og for tidlig overgangsalder
- For menn: fravær av sædceller i sædvæsken (azoospermi)
- Septisk sjokk
- Progresjon, tilbakefall eller tilbakevending av kreft, utvikling av ny kreft
- Leukemi, myelodysplastisk syndrom (visse typer blodkreft)
- Respirasjonsforstyrrelser: respirasjonssvikt, kortpustethet (akutt lungesviktsyndrom), lungebetennelse (pneumoni, idiopatisk pneumonisyndrom), fortykning av vev i lungene (interstitiell lungesykdom, lungefibrose), blødning i lungene
- Blodproppdannelse i små blodårer i hele kroppen som skader hjerne, nyrer og hjerte
- Blødning i hjernen
- Leversykdommer: forgiftning av lever, blokkering av levervene
- Nyreskade (akutt nyreskade, nefrotisk syndrom), nedsatt nyrefunksjon
- Allergiske reaksjoner; tegn på det kan være elveblest (urtikaria), ødem, hudforandringer, besvimelse, anstrengt pust, lavt blodtrykk, hjertesvikt og død
- Kollaps (på grunn av hjertestans)
- En sykdom hvor de røde blodcellene brytes ned for tidlig – dette kan medføre at du føler deg veldig trett, kortpustet og svimmel, og kan gi deg hodepine og gjøre huden din eller øynene gule
- Kardiovaskulære sykdommer: endringer og avvik i hjertets evne til å pumpe blod, noe som forårsaker væskeopphoping, kortpustethet, tretthetsfølelse (hjertesvikt kardiomyopati), og betennelse rundt hjertet (perikardisk effusjon)
- Økt blodtrykk i lungearterier
- Alvorlige inflammatoriske og immunologiske komplikasjoner (hemofagocytisk lymfohistiocytose)

- Alvorlige hudskader (f.eks. lesjoner, bullae, flassing og i alvorlige tilfeller avskalling) som kan forekomme over hele kroppsoverflaten og som kan være livstruende (Steven-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
- Blødning
- Blodpropper dannet i en dyp vene, spesielt i ben (dyp venetrombose) og tilstopping av lungearterie (lungeembolisme)

**Andre bivirkninger inkluderer:**

**Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):**

- Alopesi (hårtap) – ved høye doser

**Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):**

- Kvalme
- Oppkast
- Diaré
- Betennelse i og omkring munnen (stomatitt)
- Feber, frysninger
- Fravær av menstruasjon (amenoré)
- Alopesi (hårtap) – ved normale doser

**Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 100 personer):**

- Hudproblemer: rødme i huden med små sammenflytende hevelser (makulopapuløst utslett)
- Pasienter med alvorlig blodsykdom kan føle seg varme eller få en kriblende følelse.

**Sjeldne bivirkninger ( kan forekomme hos 1 av 1000 personer):**

- Kløe (pruritus)
- Leverproblemer som kan påvises i blodprøver eller forårsake gulsott (gulfarging av huden og det hvite i øynene)

**Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):**

- Betennelse i blæren med blod i urinen
- Høyere nivå av kreatinin i blodet

**Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom**

Barn og ungdom kan utvikle alvorlige pusteproblemer og gastrointestinale komplikasjoner.

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger.

Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer PHELINUN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og pakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstituering og fortynning er legemidlet stabilt i 1 time og 30 minutter ved 25 °C. Derfor skal den totale tiden fra rekonstituering og fortynning til fullført infusjon ikke overstige 1 time og 30 minutter.

Fra et mikrobiologisk standpunkt skal legemidlet brukes umiddelbart.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruke. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av PHELINUN**

- Virkestoff er melfalan. Ett pulverhetteglass inneholder 200 mg melfalan (som melfalanhydroklorid). Etter rekonstituering med 40 ml oppløsningsvæske, er konsentrasjonen i den ferdige oppløsningen 5 mg/ml melfalan.
- Andre innholdsstoffer er:  
Pulver: saltsyre (E507) og povidon (E1201)  
Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker, propylenglykol (E1520), etanol og natriumcitrat (E331) (se avsnitt 2).

### **Hvordan PHELINUN ser ut og innholdet i pakningen**

PHELINUN er et pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Pulveret leveres i et gjennomsiktig hetteglass, inneholdende et hvitt eller lysegult pulver eller pulverkake. Oppløsningsvæsken er en fargeløs, klar oppløsning som leveres i et gjennomsiktig hetteglass.

Hver pakning med PHELINUN inneholder: ett hetteglass med 200 mg pulver (melfalan) og ett hetteglass med 40 ml oppløsningsvæske.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

ADIENNE S.r.l. S.U.  
Via Galileo Galilei, 19  
20867 Caponago (MB)  
Italia  
tlf: +39 0240700445  
e-post: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

### **Tilvirker**

NERPHARMA S.R.L.  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Italia  
tlf: +39.0331.581111

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

---

Følgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### **PHELINUN 200 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

Ved all høydose kjemoterapi må det tas en rekke forholdsregler for å sikre at helsepersonell og deres arbeidsmiljø er beskyttet under tilberedning og håndtering av dette legemidlet, samtidig som det tas hensyn til pasientens sikkerhet.

I tillegg til vanlige forholdsregler for å sikre at injiserbare preparater er sterile, er det nødvendig å:

- ta på langermede klær og stramme mansjetter for å forhindre væskesprut på huden
- ha på kirurgisk munnbind til engangsbruk og vernebriller
- ha på hansker til engangsbruk etter aseptisk håndvask
- tilberede oppløsningen i et område dedikert til dette formålet
- avbryte infusjonen i tilfelle av ekstravasasjon
- kaste materiellet som er brukt under tilberedning av oppløsningen (sprøyter, kompresser, underlag, hetteglass) i beholdere som er ment for dette formålet;
- destruere kontaminert avfall
- behandle ekskret og oppkast med forsiktighet

Hvis PHELINUN utilsiktet kommer i kontakt med huden, må huden umiddelbart vaskes grundig med såpe og vann.

Ved utilsiktet kontakt med øyne eller slimhinner, må du skylle med rikelig med vann.

Unngå innånding av produktet.

Gravide kvinner bør unngå å håndtere cytotoksiske legemidler.

### Dosering

#### Voksne

*Multippelt myelom, malignt lymfom (Hodgkins, ikke-Hodgkins lymfom), akutt lymfoblastisk og myeloblastisk leukemi (ALL og AML), eggstokkreft og brystadenokarsinom i høydose*

Doseregimet er som følger: én dose på mellom 100 og 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde (ca. 2,5 til 5,0 mg/kg kroppsvekt). Dosen kan fordeles likt over 2 eller 3 påfølgende dager. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon er nødvendig etter doser over 140 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde.

*Maligne hematologiske sykdommer før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon*

Anbefalt dose er 140 mg/m<sup>2</sup> som én infusjon eller 70 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i to påfølgende dager.

#### Pediatrisk populasjon

*Akutt lymfoblastisk og myeloblastisk leukemi ved høydose*

Doseregimet er som følger: én dose på mellom 100 og 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde (ca. 2,5 til 5,0 mg/kg kroppsvekt). Dosen kan fordeles likt over 2 eller 3 påfølgende dager. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon er nødvendig etter doser over 140 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde.

*Nevroblastom i barndommen*

Anbefalt dose for å konsolidere en respons oppnådd med en konvensjonell behandling er en enkelt dose på mellom 100 mg/m<sup>2</sup> og 240 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflateområde (noen ganger fordelt likt over 3 påfølgende dager) sammen med autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Infusjonen brukes enten alene eller i kombinasjon med stråling og/eller andre cytotoksiske legemidler.

### *Hematologiske sykdommer før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon*

Anbefalt dose er som følger:

- maligne hematologiske sykdommer: 140 mg/m<sup>2</sup> som én infusjon;
- ikke-maligne hematologiske sykdommer: 140 mg/m<sup>2</sup> som én infusjon eller 70 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig i to påfølgende dager.

### Tromboemboliske komplikasjoner

Tromboseprofylakse må administreres under minst de første 5 måneder av behandlingen, spesielt for pasienter som har større risiko for trombose. Avgjørelsen om å iverksette antitrombotiske profylaktiske tiltak må tas etter en nøye vurdering av de underliggende risikoene for den individuelle pasienten (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det anbefales å sikre at pasienten er godt hydrert og har tvungen diurese og profylaktisk administrasjon av legemidler mot infeksjon (bakterier, sopp, virus) (se pkt. 4.4).

Administrasjon av cyklofosfamid i forkant av behandlingen ser ut til å redusere alvorlighetsgraden av gastrointestinal skade induisert av høydose PHELINUN. Se i utgitt litteratur for mer detaljert informasjon (se pkt. 4.8).

Bruk av profylaktiske tiltak som f.eks. administrasjon av legemidler mot infeksjon kan være nyttig (se pkt. 4.8).

Forekomsten av GvHD kan forebygges ved å bruke immunterapi etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon som profylakse (se pkt. 4.8).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Det er ingen doseanbefaling for administrering av PHELINUN til eldre.

Hyppige, konvensjonelle doser med melfalan administreres til eldre.

Erfaring med bruk av høye doser melfalan til eldre pasienter er begrenset. Det er derfor viktig å forsikre seg om at funksjonsstatus og organfunksjon er tilfredsstillende, før man administrerer høye doser melfalan til eldre pasienter.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Clearance av melfalan kan, selv om den er variabel, bli redusert ved nedsatt nyrefunksjon.

Høydose melfalan med hematopoietisk stamcelleredning er brukt med godt resultat selv hos dialyseavhengige pasienter med nyresvikt i terminalfasen.

Som en veiledning er en dosereduksjon på 50 % vanlig for høydose melfalan-behandling uten hematopoietisk stamcelleredning hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinclearance 30 til 50 ml/min). Høydose melfalan (over 140 mg/m<sup>2</sup>) uten hematopoietisk stamcelleredning skal ikke brukes hos pasienter med mer alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Når høydose melfalan (100 til 240 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate) gis intravenøst, vil behovet for dosereduksjon avhenge av graden av nedsatt nyrefunksjon, om hematopoietiske stamceller settes inn igjen, og behandlingsbehovet. Melfalaninjeksjon skal gis med hematopoietisk stamcelleredning ved doser over 140 mg/m<sup>2</sup>.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon og det er utilstrekkelige data om pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### Tilberedning av PHELINUN-oppløsning

Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på forringelse.

PHELINUN skal tilberedes ved temperaturer under 25 °C. Rekonstituer det frysetørkede pulveret med 40 ml oppløsningsvæske og rist det umiddelbart kraftig inntil oppløsningen blir klar og uten synlige partikler. Kun klar oppløsning uten partikler skal brukes.

Med mindre konsentratet administreres i en hurtigflytende infusjonsoppløsning via injeksjonsport, må den rekonstituerte oppløsningen fortynnes ytterligere før administrering med et passende volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å oppnå en endelig konsentrasjon på mellom 0,45 og 4,0 mg/ml.

PHELINUN konsentrat og oppløsningsvæske har begrenset stabilitet og bør tilberedes umiddelbart før bruk. Maksimal tid fra rekonstituering og fortynning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til infusjonen er avsluttet, er 1 time og 30 minutter.

PHELINUN kan ikke brukes med infusjonsløsninger som inneholder glukose.

Kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning anbefales brukt.

Dersom det oppstår synlig uklarhet eller krystallisering i de rekonstituerte eller fortynnede oppløsningene, må preparatet destrueres.

#### Administrasjonsmåte

PHELINUN er kun til intravenøs bruk.

Risiko for ekstravasasjon kan forekomme når PHELINUN administreres intravenøst via en perifer vene. I tilfelle ekstravasasjon, bør administrering avbrytes umiddelbart, og et sentralt venekateter skal benyttes.

Det anbefales at PHELINUN som konsentrat (5 mg/ml) injiseres langsomt inn i porten for en hurtigflytende infusjonsløsning.

Hvis høydose PHELINUN administreres med eller uten transplantasjon, anbefales det at legemidlet administreres som en fortynnet oppløsning via et sentralt venekateter for å unngå ekstravasasjon. Dersom det ikke er hensiktsmessig å injisere konsentratet (5 mg/ml) langsomt i en hurtigflytende infusjonsløsning, kan PHELINUN administreres etter ytterligere fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i en "langsomt-flytende" oppløsning i en infusjonspose. Når PHELINUN fortynnes ytterligere i en infusjonsløsning, har legemidlet redusert stabilitet, og nedbrytningen øker raskt etter hvert som temperaturen stiger. Det anbefales å gjennomføre infusjonen ved temperaturer under 25 °C.

#### Destruksjon

Infusjonsløsning som ikke er brukt etter 1,5 timer, skal kastes i henhold til standard retningslinjer for håndtering og destruksjon av cytotoksiske legemidler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske legemidler.