ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PHELINUN 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
PHELINUN 200 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PHELINUN 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 50 mg melfalanu (w postaci melfalanu chlorowodorku).

Po rekonstytucji z użyciem 10 ml rozpuszczalnika stężenie końcowe uzyskanego roztworu wynosi 5 mg/ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Po rekonstytucji jedna fiolka zawiera 0,68 mmola (15,63 mg) sodu, 400 mg etanolu oraz 6,2 g glikolu propylenowego.

PHELINUN 200 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 200 mg melfalanu (w postaci melfalanu chlorowodorku).

Po rekonstytucji z użyciem 40 ml rozpuszczalnika stężenie końcowe uzyskanego roztworu wynosi 5 mg/ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Po rekonstytucji jedna fiolka zawiera 2,72 mmola (62,52 mg) sodu, 1,6 g etanolu oraz 24,9 g glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Proszek: biały lub jasnożółty liofilizowany proszek albo zwarta masa.
Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny, ciekły roztwór.

Wartość pH roztworu po rekonstytucji wynosi 6,0–7,0, a osmolalność — 75 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Duże dawki produktu PHELINUN, stosowanego w monoterapii albo w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi i (lub) napromienianiem całego ciała, są wskazane w leczeniu:
- szpiczaka mnogiego;
- chłoniaka złośliwego (chłoniaka ziarniczego i nieziarniczego);

- ostrej białaczki limfoblastycznej i szpikowej;
- nerwiaka zarodkowego wieku dziecięcego;
- raka jajnika;
- gruczolakoraka piersi.

Produkt PHELINUN w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi jest wskazany do stosowania jako kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności (RIC) przed allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) w przypadku złośliwych chorób hematologicznych u pacjentów dorosłych.

Produkt PHELINUN w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi jest wskazany do stosowania w schemacie kondycjonowania przed allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych w przypadku chorób hematologicznych u dzieci i młodzieży w charakterze:
- kondycjonowania mieloablacyjnego (MAC) w przypadku złośliwych chorób hematologicznych;
- kondycjonowania RIC w przypadku niezłośliwych chorób hematologicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt PHELINUN musi być podawany pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapeutyków i kondycjonowania przed przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych.

Dawkowanie

Dorośli

Szpiczak mnogi, chłoniak złośliwy (chłoniak ziarniczy i nieziarniczy), ostra białaczka limfoblastyczna i szpikowa (ALL i AML), rak jajnika i gruczolakorak piersi, leczenie dużymi dawkami
Schemat dawkowania jest następujący: jedna dawka 100–200 mg/m^2 powierzchni ciała (w przybliżeniu 2,5–5,0 mg/kg mc.). Dawkę można podzielić na równe części, podawane w 2 lub 3 kolejnych dniach. Po podaniu dawek większych niż 140 mg/m^2 powierzchni ciała konieczne jest autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Złośliwe choroby hematologiczne przed wykonaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych
Zalecana dawka wynosi 140 mg/m^2 w pojedynczej infuzji w ciągu jednego dnia albo 70 mg/m^2 raz na dobę przez dwa kolejne dni.

Dzieci i młodzież

Ostra białaczka limfoblastyczna i szpikowa, leczenie dużymi dawkami
Schemat dawkowania jest następujący: pojedyncza dawka 100–200 mg/m^2 powierzchni ciała (w przybliżeniu 2,5–5,0 mg/kg mc.). Dawkę można podzielić na równe części, podawane w 2 lub 3 kolejnych dniach. Po podaniu dawek większych niż 140 mg/m^2 powierzchni ciała konieczne jest autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Nerwiak zarodkowy wieku dziecięcego
Zalecana dawka w celu utrwalenia odpowiedzi na konwencjonalne leczenie to pojedyncza dawka 100–240 mg/m^2 powierzchni ciała (czasami podzielona na równe części, podawane w 3 kolejnych dniach); leczenie jest stosowane wraz z wykonaniem autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Produkt leczniczy w infuzji podaje się w monoterapii albo w skojarzeniu z radioterapią i (lub) innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi.

Choroby hematologiczne przed wykonaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych
Zalecana dawka wynosi:

- złośliwe choroby hematologiczne: 140 mg/m^2 w pojedynczej infuzji w ciągu jednego dnia;
- niezłośliwe choroby hematologiczne: 140 mg/m^2 w pojedynczej infuzji w ciągu jednego dnia albo 70 mg/m^2 raz na dobę przez dwa kolejne dni.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Co najmniej przez pierwszych 5 miesięcy leczenia należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową, zwłaszcza u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko zakrzepicy. Decyzję o włączeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po dokładnej ocenie podstawowego ryzyka u danego pacjenta (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania produktu PHELINUN u osób w podeszłym wieku. Często jednak u osób w podeszłym wieku stosuje się u standardowe dawki melfalanu. Doświadczenie w stosowaniu dużych dawek melfalanu u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Dlatego przed zastosowaniem dużych dawek melfalanu w tej grupie pacjentów należy upewnić się, że ich sprawność i czynność narządów, na to pozwalają.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować dawkowanie (patrz punkt 4.4). Klirens melfalanu, choć jest parametrem zmiennym, w przypadku zaburzeń czynności nerek może być zmniejszony.
Melfalan w dużych dawkach, wraz z rezerwowym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, z powodzeniem stosowano u pacjentów dializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek.
Standardowo w przypadku leczenia dużymi dawkami melfalanu bez wykonania rezerwowego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) zwykle stosuje się zmniejszenie dawki o 50%. U pacjentów z cięższymi zaburzeniami czynności nerek nie należy stosować dużych dawek melfalanu (powyżej 140 mg/m^2) bez wykonania rezerwowego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. W przypadku dużych dawek dożylnych melfalanu (100–240 mg/m^2 powierzchni ciała) konieczność zmniejszenia dawki zależy od stopnia zaburzenia czynności nerek, stosowania ponownej infuzji z krwiotwórczymi komórkami macierzystymi oraz potrzeb terapeutycznych. Melfalan we wstrzyknięciu w dawkach większych niż 140 mg/m^2 należy podawać wraz z wykonaniem rezerwowego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, a dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające.

Sposób podawania

Zaleca się zapewnienie pacjentom właściwego nawodnienia, stosowanie wymuszonej diurezy oraz profilaktyczne podawanie leków przeciwzakaźnych (przeciwko bakteriom, grzybom, wirusom) (patrz punkt 4.4).

Wydaje się, że zastosowanie cyklofosfamidu przed podaniem dużych dawek produktu PHELINUN zmniejsza stopień nasilenia uszkodzeń przewodu pokarmowego. Szczegółowe informacje można znaleźć w literaturze (patrz punkt 4.8).

Przydatne może być zastosowanie środków profilaktycznych, takich jak podawanie leków przeciwzakaźnych (patrz punkt 4.8).

Wystąpieniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) można zapobiegać, stosując w ramach profilaktyki leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 4.8).

Produkt PHELINUN jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego.
W przypadku podawania produktu PHELINUN w infuzji do żył obwodowych istnieje ryzyko wynaczynienia. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie produktu i zastosować podanie przez cewnik centralny.

W celu uniknięcia wynaczynienia w przypadku podawania dużych dawek, także w przypadku wykonania przeszczepu, zaleca się podawanie po rozcieńczeniu przez cewnik centralny.
Zaleca się powolne wstrzykiwanie koncentratu (5 mg/ml) produktu PHELINUN do portu szybko podawanego roztworu do infuzji.
Jeśli powolne wstrzyknięcie koncentratu (5 mg/ml) do szybko podawanego roztworu do infuzji jest nieodpowiednie, to produkt PHELINUN można podawać wolno po dalszym rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w worku infuzyjnym. Całkowity czas od przygotowania roztworu do zakończenia infuzji nie powinien przekraczać 1,5 godziny. Po dalszym rozcieńczeniu roztworem do infuzji produkt PHELINUN ma zmniejszoną stabilność, a szybkość jego rozkładu znacznie się zwiększa wraz ze wzrostem temperatury.

Zaleca się podawanie infuzji w temperaturze poniżej 25°C.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Roztwory cytotoksyczne do wstrzykiwań muszą być przygotowywane przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, mającego wiedzę na temat obchodzenia się ze środkami alkilującymi, w warunkach zapewniających ochronę środowiska i bezpieczeństwo pracownika służby zdrowia.
Z wydzielinami i wymiocinami należy postępować ostrożnie. Kobiety ciężarne powinny zostać ostrzeżone i unikać kontaktu z produktem PHELINUN.
W razie przypadkowego kontaktu produktu PHELINUN ze skórą należy natychmiast dokładnie umyć zanieczyszczony obszar wodą z mydłem.
W razie przypadkowego kontaktu z oczami lub błonami śluzowymi należy przepłukać je dużą ilością wody.
Należy unikać wdychania produktu.

Pozostałości produktu leczniczego, a także materiały używane do rekonstytucji i podawania należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami dotyczącymi produktów cytotoksycznych, przestrzegając miejscowych wymagań w zakresie usuwania odpadów niebezpiecznych.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża (wyłącznie w odniesieniu do leczenia przed HSCT) i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Melfalan może powodować miejscowe uszkodzenie tkanki. W przypadku wystąpienia wynaczynienia nie należy podawać produktu w bezpośrednim wstrzyknięciu do żyły obwodowej (patrz punkt 4.2).

Głównym powikłaniem mogącym wystąpić w trakcie leczenia melfalanem jest choroba zarostowa żył wątroby.

Monitorowanie

Ponieważ melfalan jest silnym środkiem mielosupresyjnym, istotne jest dokładne monitorowanie parametrów krwi w celu uniknięcia nadmiernej supresji szpiku oraz ryzyka wystąpienia nieodwracalnej aplazji szpiku kostnego lub nieodwracalnej niewydolności szpiku kostnego.
Po przerwaniu leczenia cytopenia może dalej się pogłębiać. W związku z tym w momencie pojawienia się pierwszych objawów nieprawidłowego, znacznego zmniejszenia liczby leukocytów lub ciężkiej trombocytopenii należy tymczasowo wstrzymać leczenie.
Ze względu na nasilone działanie toksyczne na szpik kostny produkt PHELINUN należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy niedawno zostali poddani radioterapii lub chemioterapii.

Zaleca się zapewnienie pacjentom właściwego nawodnienia, stosowanie wymuszonej diurezy oraz profilaktyczne podawanie leków przeciwzakaźnych (przeciwko bakteriom, grzybom, wirusom). W razie konieczności należy rozważyć podanie produktów krwiopochodnych.
Zaleca się monitorowanie ogólnego stanu i czynności nerek pacjentów przyjmujących duże dawki produktu PHELINUN.

U pacjentów otrzymujących dożylnie duże dawki produktu PHELINUN w związku z autologicznym przeszczepem szpiku kostnego częstość występowania działań toksycznych, takich jak biegunka, wymioty i zapalenie jamy ustnej, stanowi czynnik ograniczający wielkość dawki. Wydaje się, że zastosowanie cyklofosfamidu przed podaniem dużych dawek produktu PHELINUN zmniejsza stopień nasilenia uszkodzeń przewodu pokarmowego. Szczegółowe informacje można znaleźć w literaturze.

Mutagenność

Melfalan ma działanie mutagenne u zwierząt, a u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym obserwowano aberracje chromosomowe.

Rakotwórczość

Ostra białaczka szpikowa (AML) i zespoły mielodysplastyczne
Zgłaszano, że melfalan wywołuje białaczki (ostrą białaczkę i zespoły mielodysplastyczne). Zgłaszano przypadki wystąpienia ostrej białaczki po zastosowaniu melfalanu w leczeniu takich chorób, jak: amyloidoza, złośliwy czerniak, szpiczak mnogi, makroglobulinemia, choroba zimnych aglutynin i rak jajnika.
Rozważając zastosowanie melfalanu, zwłaszcza w skojarzeniu z talidomidem lub lenalidomidem i prednizonem, należy wyważyć ryzyko związane z możliwością wywołania białaczek i potencjalne korzyści z leczenia. Stwierdzono bowiem, że wymienione skojarzenia zwiększają ryzyko białaczek. Przed rozpoczęciem leczenia, w jego trakcie i po jego zakończeniu lekarz powinien kontrolować stan pacjentów wykonując zwykłe badania w celu wczesnego wykrycia nowotworu i w razie potrzeby wdrożenia niezbędnego leczenia.

Guzy lite
Stosowanie środków alkilujących jest związane z rozwojem drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (ang. second primary malignancy, SPM). Szczególnie stosowanie melfalanu w skojarzeniu z lenalidomidem i prednizonem, a w mniejszym stopniu w skojarzeniu z talidomidem i prednizonem, jest związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia litego SPM u pacjentów w podeszłym wieku z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Stosowanie melfalanu w skojarzeniu z lenalidomidem i prednizonem albo talidomidem lub deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową, zwłaszcza u pacjentów ze zwiększonymi czynnikami ryzyka zakrzepicy (patrz punkty 4.2 i 4.8).
W przypadku wystąpienia u pacjenta powikłań zakrzepowo-zatorowych należy przerwać leczenie i rozpocząć standardowe leczenie przeciwzakrzepowe. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta w wyniku

zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego i zakończeniu leczenia powikłań epizodu zakrzepowo-zatorowego można wznowić podawanie melfalanu w uprzednio podawanej dawce w skojarzeniu z lenalidomidem i prednizonem albo talidomidem i prednizonem lub deksametazonem, w zależności od wyniku oceny stosunku korzyści do ryzyka. U pacjenta należy kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe podczas leczenia melfalanem.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może występować znaczna supresja szpiku kostnego, dlatego należy ich ściśle monitorować.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których może również wystąpić zahamowanie czynności szpiku kostnego spowodowane mocznicą, klirens melfalanu może być zmniejszony. W związku z tym może być konieczne zmniejszenie dawki, a takich pacjentów należy ściśle monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności melfalanu, a następnie allo-HSCT u dzieci w wieku poniżej 2 lat z AML, ponieważ w tej grupie wiekowej dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i przeżycia całkowitego (OS) nie są oddzielnie raportowane (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności melfalanu stosowanego w ramach schematu kondycjonowania przed allo-HSCT u dzieci w wieku poniżej 2 lat z ALL.

Melfalanu, jako kondycjonowania z następczym allo-HSCT, nie należy stosować u młodzieży w wieku powyżej 12 lat z AML ze względu na zwiększony odsetek zgonów związanych z przeszczepem (patrz punkt 5.1).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Etanol

PHELINUN 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera 0,4 g alkoholu (etanolu) w każdej fiolce z rozpuszczalnikiem, co odpowiada stężeniu 42 mg/ml (0,42% obj.). Ilość alkoholu zawarta w 10 ml tego leku jest równoważna 10 ml piwa albo 4 ml wina.

PHELINUN 200 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera 1,6 g alkoholu (etanolu) w każdej fiolce z rozpuszczalnikiem, co odpowiada stężeniu 42 mg/ml (0,42% obj.). Ilość alkoholu zawarta w 40 ml tego leku jest równoważna 40 ml piwa albo 17 ml wina.

Dla porównania u osoby dorosłej po wypiciu kieliszka wina albo 500 ml piwa stężenie alkoholu we krwi prawdopodobnie wyniesie około 50 mg/100 ml.

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zawierającymi glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do gromadzenia się etanolu i wywoływać działania niepożądane, zwłaszcza u małych dzieci z małą zdolnością metaboliczną lub z niedojrzałością metaboliczną.

Dorośli
Dawka 200 mg/m^2 pc. tego leku, podana osobie dorosłej o masie ciała 70 kg, spowoduje narażenie na etanol wynoszące 40 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi o około 6,67 mg/100 ml.
Ilość alkoholu w tym leku prawdopodobnie nie będzie miała wpływu na osoby dorosłe.

Dzieci i młodzież
Dawka 240 mg/m^2 pc. tego leku, podana dziecku w wieku 8 lat i o masie ciała 30 kg, spowoduje narażenie na etanol wynoszące 76,8 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi o około 12,8 mg/100 ml.

Dawka 240 mg/m^2 pc. tego leku, podana dziecku w wieku 12 lat i o masie ciała 40 kg, spowoduje narażenie na etanol wynoszące 110 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi o około 18,3 mg/100 ml.

Alkohol zawarty w tym produkcie będzie może mieć wpływ na dzieci i młodzież. Objawami mogą być: uczucie senności i zmiany zachowania. Może również wpływać na ich zdolność koncentracji i aktywność fizyczną.
Należy to wziąć pod uwagę u dzieci i młodzieży oraz w grupach podwyższonego ryzyka, np. u pacjentów z chorobą wątroby lub padaczką.

Glikol propylenowy

PHELINUN 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera 6,2 g glikolu propylenowego w 10 ml rozpuszczalnika, co odpowiada stężeniu 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera 24,9 g glikolu propylenowego w 40 ml rozpuszczalnika, co odpowiada stężeniu 0,62 g/ml.

Jednoczesne podawanie z substratem dehydrogenazy alkoholowej, takim jak etanol, może powodować ciężkie działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Choć nie wykazano, by glikol propylenowy miał działanie toksyczne na rozrodczość lub wywoływał toksyczność rozwojową u zwierząt i ludzi, to może on przedostawać się do płodu, a jego obecność stwierdzano też w mleku. W związku z tym podawanie glikolu propylenowego pacjentkom w cięży lub karmiącym piersią należy rozważać indywidualnie.

Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy monitorować, ponieważ zgłaszano występowanie różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

Podczas stosowania dużych dawek lub długotrwałego stosowania glikolu propylenowego zgłaszano różne działania niepożądane, takie jak: hiperosmolalność, kwasica mleczanowa, zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek, kardiotoksyczność (arytmia, niedociśnienie), zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (depresja, śpiączka, drgawki), depresja oddechowa, duszność, zaburzenia czynności wątroby, reakcja hemolityczna (hemoliza wewnątrznaczyniowa) i hemoglobinuria lub niewydolność wielonarządowa.
Działania niepożądane zwykle ustępowały po odstawieniu glikolu propylenowego, a w cięższych przypadkach — po hemodializie.

Konieczne jest monitorowanie pacjentów.

Sód

PHELINUN 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

PHELINUN 200 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy zawiera 62,52 mg sodu w każdej fiolce, co odpowiada 3% maksymalnego dziennego spożycia zalecanego przez WHO, wynoszącego 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kwas nalidyksowy

Podanie dożylne dużych dawek produktu PHELINUN razem z kwasem nalidyksowym u dzieci spowodowało krwotoczne zapalenie jelit zakończone zgonem. Należy unikać skojarzonego leczenia melfalanem z kwasem nalidyksowym.

Busulfan

U dzieci i młodzieży, u których stosowano schemat skojarzenia busulfanu i melfalanu zgłaszano, że podanie melfalanu przed upływem 24 godzin od doustnego podania ostatniej dawki busulfanu może wywołać działania toksyczne.

Cyklosporyna

U pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego, u których wcześniej zastosowano kondycjonowanie dużymi, podawanymi dożylnie dawkami melfalanu i którzy następnie otrzymywali cyklosporynę w celu zapobiegania chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi, opisywano przypadki zaburzenia czynności nerek.

Żywe szczepionki atenuowane

Opisywano ryzyko choroby uogólnionej, która może prowadzić do zgonu. Ryzyko to jest zwiększone u pacjentów z obniżoną odpornością w związku z chorobą podstawową. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeśli są dostępne (np. przeciw poliomyelitis).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Tak jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych mężczyźni i kobiety przyjmujący melfalan powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania melfalanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko u ludzi jest nieznane, ale ze względu na właściwości mutagenne oraz podobieństwo strukturalne melfalanu do znanych związków teratogennych możliwe jest wywoływanie przez melfalan wrodzonych wad rozwojowych u potomstwa leczonych pacjentów.
Jeśli to tylko możliwe, w trakcie ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży, należy unikać stosowania melfalanu jako leku przeciwnowotworowego. W każdym przypadku należy ocenić, czy korzyści z leczenia przewyższają potencjalne zagrożenia dla płodu.

U kobiet w ciąży przeciwwskazany jest HSCT. Dlatego melfalan w tym wskazaniu jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy melfalan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości mutagenne stosowanie melfalanu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Melfalan powoduje zahamowanie czynności jajników u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, co u znacznej liczby pacjentek powoduje brak miesiączki.
Dane z badań na zwierzętach wskazują na to, że melfalan może mieć niekorzystne działanie na spermatogenezę (patrz punkt 5.3). W związku z tym możliwe jest wywoływanie przez melfalan okresowej lub trwałej niepłodności u mężczyzn. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się kriokonserwację nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Melfalan wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Niektóre działania niepożądane melfalanu, jak nudności i wymioty, mogą wpływać na tę zdolność. Ten produkt leczniczy zawiera także alkohol, który może oddziaływać na dzieci i młodzież (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były toksyczność hematologiczna i dotycząca żołądka i jelit oraz zaburzenia układu odpornościowego, uznawane za przewidywane skutki mielosupresji. W przypadku allo-HSCT jako główne przyczyny zachorowalności i zgonów zgłaszano zakażenia oraz ostrą i przewlekłą chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD). Często zgłaszano również niewydolność szpiku kostnego, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, krwotok z przewodu pokarmowego, biegunkę, nudności, wymioty, brak miesiączki, zaburzenia czynności jajników i przedwczesną menopauzę.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane leku wymienione w tym punkcie określono na podstawie informacji dotyczących innych produktów zawierających melfalan, przeglądu opublikowanej literatury oraz europejskiej bazy danych Eudravigilance pod kątem stosowania melfalanu w ramach schematów leczenia skojarzonego w związku z allo-HSCT. Z wyjątkiem zespołu Stevensa-Johnsona oraz zespołu toksycznej martwicy naskórka, które stwierdzono tylko u jednego pacjenta, w poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgłoszone co najmniej u dwóch pacjentów.
Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Częstość**	**Działania niepożądane leku**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
	Niezbyt często	Wstrząs septyczny

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane leku
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Drugi pierwotny nowotwór złośliwy Wtórna ostra białaczka szpikowa Zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Mielosupresja prowadząca do neutropenii Trombocytopenia Niedokrwistość
	Niezbyt często	Mikroangiopatia zakrzepowa
	Rzadko	Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi Przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
	Rzadko	Nadwrażliwość (pokrzywka, obrzęk, wysypki skórne i wstrząs anafilaktyczny)
	Nieznana	Limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Krwotok wewnątrzczaszkowy
Zaburzenia serca	Rzadko	Zatrzymanie akcji serca
	Nieznana	Niewydolność serca Kardiomiopatia Wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Krwotok Zakrzepica żył głębokich Zatorowość płucna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Choroba śródmiąższowa płuc Włóknienie płuc Zespół idiopatycznego zapalenia płuc Krwotok płucny Niewydolność oddechowa Zespół ostrej niewydolności oddechowej Zapalenie płuc
	Nieznana	Nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka Nudności Wymioty Zapalenie jamy ustnej Krwotok z przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Hepatotoksyczność Choroba zarostowa żył wątroby
	Rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby Stwierdzona w badaniach, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie po podaniu dużych dawek
	Często	Łysienie po podaniu konwencjonalnych dawek
	Niezbyt często	Wysypka grudkowo-plamista, Łysienie

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane leku
	Rzadko	Świąd
	Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona Zespół toksycznej martwicy naskórka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Ostre uszkodzenie nerek Niewydolność nerek
	Nieznana	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego Zespół nerczycowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Brak miesiączki Niewydolność jajników Zaburzenia jajników Przedwczesna menopauza Azoospermia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zapalenie błon śluzowych Zespół niewydolności wielonarządowej Gorączka
	Niezbyt często	Uczucie gorąca Parestezja
Badania diagnostyczne	Nieznana	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia i GvHD, choć niezwiązane bezpośrednio z melfalanem, były główną przyczyną zachorowalności i zgonów, zwłaszcza w przypadku przeszczepienia allogenicznego.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

U wszystkich pacjentów w populacji docelowej występuje ryzyko zakażeń ze względu na obniżoną odporność. Mielosupresja i immunosupresja wywoływane przez melfalan mogą ułatwiać rozwój zakażeń, które w przypadku ciężkich postaci mogą prowadzić do zgonu. Przydatne może być stosowanie profilaktyki, np. podawanie leków przeciwzakaźnych.

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi

GvHD jest bardzo częstym powikłaniem allo-HSCT. Ostra i (lub) przewlekła GvHD występuje maksymalnie u około 60% pacjentów. Jej stopień nasilenia może być różny, od łagodnego do prowadzącego do zgonu w przypadku najcięższych postaci choroby.
Wystąpieniu GvHD może zapobiec stosowanie po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych leczenia immunosupresyjnego.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Na podstawie opisanych w literaturze raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wydaje się, że dzieci i młodzież są bardziej podatne na wystąpienie powikłań oddechowych niż osoby dorosłe. W szczególności u niemowląt w wieku poniżej 2 lat — w porównaniu z dziećmi i młodzieżą — częściej zgłaszano powikłania oddechowe zakończone zgonem.

Zaburzenia żołądka i jelit

Na podstawie opisanych w literaturze raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wydaje się, że dzieci i młodzież są bardziej podatne na wystąpienie powikłań ze strony przewodu pokarmowego niż osoby dorosłe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedmiotowymi ostrego przedawkowania po podaniu dożylnym są objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności i wymioty. Może też dojść do uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Po przedawkowaniu po podaniu dożylnym zgłaszano także biegunkę, w niektórych przypadkach krwotoczną. Głównym działaniem toksycznym jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące do niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii.

Leczenie

Nie ma swoistej odtrutki. Co najmniej przez 4 tygodnie od przedawkowania, do momentu pojawienia się przesłanek wskazujących na ustępowanie działań, należy ściśle monitorować obraz krwi. Należy stosować leczenie objawowe: przetoczenie krwi, antybiotykoterapię, w razie konieczności czynniki wzrostu komórek układu krwiotwórczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01AA03.

Mechanizm działania

Melfalan jest dwufunkcyjnym związkiem alkilującym, zapobiegającym rozdzielaniu się i replikacji DNA. Powstawanie pośrednich związków karboniowych z każdej z dwóch grup bis-2-chloroetylowych umożliwia alkilację przez wiązanie kowalencyjne z azotem w pozycji 7 guaniny w DNA, sieciując dwa łańcuchy DNA, co zapobiega replikacji komórkowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu PHELINUN w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi określono na podstawie przeglądu literatury. Ogółem w badaniach zgłoszono wyniki skuteczności dotyczące 3096 pacjentów, z których 607 pochodziło z badań, z których zgłoszono wyniki wyłącznie u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Punktami końcowymi w tych badaniach były: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), przeżycie bez choroby (ang. disease-free survival, DFS), przeżycie bez zdarzeń (ang. event-free survival, EFS) i współczynnik śmiertelności bez nawrotu choroby (ang. non-relapse mortality, NRM). Opublikowane wyniki badań klinicznych potwierdzających skuteczność melfalanu zebrano poniżej, z podziałem na dorosłych oraz dzieci i młodzież.

Dorośli

Baron i wsp., 2015
W tym badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym przez Grupę Roboczą ds. ostrych białaczek przy Europejskiej Grupie ds. przeszczepu krwi i szpiku, porównywano wyniki w kohorcie 394 pacjentów z AML otrzymujących HSCT od rodzeństwa po zastosowaniu fludarabiny i busulfanu (n=218) albo fludarabiny i melfalanu (n=176). Dawka busulfanu wynosiła od 7,1 do 8,9 mg/kg mc. (doustnie) albo od 6,0 do 6,9 mg/kg mc. (dożylnie). Dawka melfalanu wynosiła od 130 do 150 mg/m^2 pc.. Obydwa schematy uznano za RIC.
Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu po 2 latach w przypadku skojarzenia fludarabiny i melfalanu (FM) w porównaniu ze skojarzeniem fludarabiny i busulfanu (FB) u pacjentów z AML (FM 20%, FB 30%, p=0,007), co potwierdzono w analizie wielozmiennowej (HR 0,5, 95% CI 0,3–0,8, p=0,01).

Kawamura i wsp., 2017
W tym badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym w Japonii, porównywano wyniki przeszczepu u pacjentów w wieku od 50 lat z AML, ALL lub MDS po zastosowaniu fludarabiny z melfalanem (140 mg/m^2 dożylnie; FM, n=423), fludarabiny z pośrednimi dawkami busulfanu (6,4 mg/kg mc. dożylnie; FB2, n=463) i fludarabiny z większymi dawkami busulfanu (12,8 mg/kg mc. dożylnie; FB4, n=721). Schematy FM i FB2 uznano za RIC, a schemat FB4 — za MAC. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu po 3 latach w przypadku skojarzenia fludarabiny i melfalanu w porównaniu ze skojarzeniem fludarabiny i busulfanu w pośrednich dawkach (FB2) u pacjentów z AML, ALL lub MDS (FM 27,4%, FB2 37,2%, p=0,0027), potwierdzone w analizie wielozmiennowej (HR 0,56, 95% CI 0,42–0,74, p<0,001).

Eom i wsp., 2013
W tym badaniu kliniczno-kontrolnym, przeprowadzonym w Korei Południowej z udziałem pacjentów wysokiego ryzyka z ALL po pierwszej albo drugiej remisji całkowitej, porównywano wyniki po zastosowaniu RIC (melfalan 140 mg/m^2 i fludarabina 150 mg/m^2; n=60) bądź MAC (TBI 13,2 Gy i cyklofosfamid 120 mg/kg mc.; n=120) w związku z allo-HSCT. Odsetek OS po 5 latach w przypadku skojarzenia fludarabiny i melfalanu wyniósł 54,5%. Nie występowała statystycznie istotna różnica w odsetku OS po 5 latach między fludarabiną i melfalanem a TBI i cyklofosfamidem u pacjentów wysokiego ryzyka z ALL — mimo że pacjenci w schemacie RIC byli starsi lub mieli więcej chorób współistniejących, a więc nie kwalifikowali się do kondycjonowania mieloablacyjnego.

Dzieci i młodzież

Złośliwe choroby hematologiczne
W trzech badaniach retrospektywnych wykazano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu PHELINUN w skojarzeniu z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi przed wykonaniem allo-HPCT u dzieci i młodzieży ze złośliwymi chorobami hematologicznymi, w tym AML i MDS.

Lucchini i wsp., 2017
W tym badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym przez Grupę Roboczą ds. ostrych białaczek przy Europejskiej Grupie ds. przeszczepu krwi i szpiku, porównywano wyniki u dzieci w wieku od >2 do <18 lat przechodzących pierwszy allo-HSCT od dopasowanego rodzeństwa albo niespokrewnionego dawcy w związku z AML w CR1 po zastosowaniu busulfanu, cyklofosfamidu i melfalanu (140 mg/m^2; n=133), busulfanu i cyklofosfamidu (n=389) albo TBI i cyklofosfamidu (n=109). Wszystkie schematy uznano za MAC.
Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie odsetka nawrotów po 5 latach w przypadku skojarzenia busulfanu, cyklofosfamidu i melfalanu (BuCyMel) w porównaniu ze skojarzeniem TBI i cyklofosfamidu (TBICy) oraz skojarzeniem busulfanu i cyklofosfamidu (BuCy) (BuCyMel 14,7%, TBICy 30%, BuCy 31,5%, p<0,01), potwierdzony w analizie wielozmiennowej (OR 0,44, 95% CI 0,25–0,80, p<0,01).
Odsetki OS i NRM po 5 latach w przypadku skojarzenia BuCyMel wynosiły 76,6% oraz 10,8%; w analizie wielozmiennowej nie występowały statystycznie istotne różnice między grupami w zakresie odsetków OS i NRM po 5 latach.

Locatelli i wsp., 2015
W tym badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym przez grupę AIEOP, analizowano wyniki dotyczące 143 dzieci, w tym 39 pacjentów do 1. roku życia oraz 17 pacjentów w wieku 1–2 lat, u których wykonano allo-HSCT w celu konsolidacji remisji po uzyskaniu CR1 w przebiegu AML. Schematem kondycjonowania był busulfan, cyklofosfamid i melfalan (140 mg/m^2).
W analizie podgrup dla różnych kategorii wiekowych (<1. roku życia, 1–2 lata, 2–10 lat, >10 lat) nie występowała statystycznie istotna różnica w przeżyciu bez choroby po 8 latach. Nie przedstawiono analizy związku między wiekiem a punktami końcowymi — OS i TRM.

Strahm i wsp., 2011
W tym badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym przez Europejską Grupę Roboczą ds. MDS wieku dziecięcego, analizowano wyniki dotyczące 97 dzieci z MDS leczonych allo-HSCT po indukcji ze schematem BuCyMel (melfalan 140 mg/m^2 w pojedynczej dawce). Po 5 latach odsetek OS wynosił 63%, odsetek EFS — 59%, a odsetek nawrotów — 21%.

W badaniu, które przeprowadzili Lucchini i wsp., 2017, nie uczestniczyły dzieci w wieku poniżej 2 lat, a w badaniu, które przeprowadzili Locatelli i wsp., 2015, nie podano oddzielnych wartości OS, danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani TRM dla tej grupy wiekowej. Ponadto w badaniu, które przeprowadzili Sauer i wsp., 2019, oceniającym schemat BuCyMel u dzieci z AML, TRM skorelowana z wiekiem wynosiła 9% u dzieci w wieku poniżej 12 lat oraz 31% u dzieci starszych i młodzieży. W związku z tym nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku poniżej 2 lat z AML, a melfalanu nie należy stosować u dzieci w wieku powyżej 12 lat z AML (patrz punkt 4.4).

Niezłośliwe choroby hematologiczne
W dziesięciu badaniach oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu PHELINUN w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi podawanymi przed allogenicznym HSCT łącznie 504 pacjentom, w tym dzieciom i młodzieży (zakres wieku: od 2 miesięcy do 18 lat) z niezłośliwymi chorobami hematologicznymi, w tym z: talasemią, niedokrwistością sierpowatokrwinkową, limfohistiocytozą hemofagocytarną (HLH) oraz zespołem limfoproliferacyjnym sprzężonym z chromosomem X, złożonym niedoborem odporności i pospolitym zmiennym niedoborem odporności, ciężkim złożonym niedoborem odporności (SCID), zaburzeniami czynności szpiku niezwiązanymi z niedokrwistością Fanconiego oraz zaburzeniami metabolicznymi.
W większości badań stosowano schemat RIC obejmujący alemtuzumab, fludarabinę i melfalan 140 mg/m^2. Największe badanie przeprowadzili Marsh i wsp., 2015.

Marsh i wsp., 2015
W tym retrospektywnym badaniu dotyczącym allo-HSCT w przypadku niezłośliwych chorób hematologicznych 210 dzieci otrzymało schemat RIC obejmujący alemtuzumab, fludarabinę i melfalan 140 mg/m^2. Odsetek OS po roku wynosił 78%, a po 3 latach — 69%. Odsetek EFS po 3 latach wynosił 84% w przypadku pacjentów po przeszczepie od zgodnego pod względem HLA spokrewnionego dawcy w porównaniu z 64%, 57% i 14% w przypadku pacjentów po przeszczepie odpowiednio od dopasowanego niespokrewnionego dawcy, dawcy z niedopasowaniem 1 allelu albo dawcy z niedopasowaniem 2 alleli ($p<0,001$). 5% pacjentów wymagało ponownego przeszczepu ze względu na utratę przeszczepu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie melfalanu po podaniu doustnym jest bardzo zmienne zarówno pod względem czasu do pojawienia się produktu leczniczego w osoczu, jak i pod względem maksymalnego stężenia w osoczu. W badaniach biodostępności melfalanu średnia biodostępność bezwzględna wynosiła 56–85%.
W celu uniknięcia zmienności wchłaniania podczas leczenia mieloablacyjnego można zastosować podanie dożylne.

Dystrybucja

Melfalan jest dystrybuowany do większości tkanek organizmu. Wiąże się on w umiarkowanym stopniu z białkami osocza — stopień wiązania opisywano w zakresie 69–78%. Istnieją dowody na liniowość stopnia wiązania z białkiem w zakresie stężeń w osoczu uzyskiwanych w leczeniu standardowymi dawkami, ale stopień wiązania może zależeć od stężenia w przypadku stężeń obserwowanych podczas leczenia dużymi dawkami. Głównymi białkami osocza, odpowiadającymi za około 55–60% wiązania, są albuminy osocza, a 20% wiąże się z α1-kwaśną glikoproteiną. Ponadto w badaniach wiązania melfalanu wykazano istnienie nieodwracalnego komponentu, któremu przypisuje się właściwości alkilacji białek osocza.

U 28 pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi, którym podawano dawki 70–200 mg/m^2 powierzchni ciała w trwających 2–20 minut infuzjach, średnie objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym i kompartmencie centralnym wynosiły odpowiednio 40,2 ±18,3 l oraz 18,2 ±11,7 l.

Melfalan w ograniczonym stopniu przenika przez barierę krew–mózg. Kilku badaczy pozyskało próbki płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym stężenie produktu leczniczego było niemierzalne. W jednym badaniu dotyczącym stosowania dużych dawek u dzieciom zaobserwowano małe stężenia produktu w płynie mózgowo-rdzeniowym (około 10% stężenia w osoczu).

Metabolizm

Najistotniejszym szlakiem metabolicznym u ludzi jest chemiczna hydroliza melfalanu do monohydroksy- i dihydroksymelfalanu. Metabolity te są nieaktywne.

Dane z badań *in vivo* i *in vitro* sugerują, że głównym czynnikiem wpływającym na okres półtrwania produktu leczniczego u ludzi jest spontaniczny rozkład, a nie metabolizm z udziałem enzymów.

Eliminacja

U 15 dzieci i 11 dorosłych otrzymujących dożylnie duże dawki melfalanu (140 mg/m^2 powierzchni ciała) i z wymuszoną diurezą średni początkowy i końcowy okres półtrwania wynosił odpowiednio 6,5 ±3,6 min oraz 41,4 ±16,5 min. U 28 pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi, którym podawano dawki 70–200 mg/m^2 powierzchni ciała w trwających 2–20 minut infuzjach, średni początkowy i końcowy okres półtrwania wynosił odpowiednio 8,8 ±6,6 min oraz 73,1 ±45,9 min. Średni klirens wynosił 564,6 ±159,1 ml/min.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Klirens melfalanu może być zmniejszony w przypadku zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Nie wykazano związku między wiekiem a klirensem melfalanu ani końcowym okresem półtrwania melfalanu w fazie eliminacji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Melfalan wykazywał działanie mutagenne u *Salmonella typhimurium*. Powodował aberracje chromosomowe w badaniach *in vitro* (na komórkach ssaków) i *in vivo* (u gryzoni).
Informacje kliniczne dotyczące toksyczności melfalanu podano w punktach 4.4 i 4.6.

Rakotwórczość

Zgłaszano, że melfalan, podobnie jak inne środki alkilujące, wywołuje białaczki. Zgłaszano przypadki wystąpienia ostrej białaczki po zastosowaniu melfalanu w leczeniu takich chorób, jak: amyloidoza, złośliwy czerniak, szpiczak mnogi, makroglobulinemia, choroba zimnych aglutynin i rak jajnika.

Rozważając zastosowanie melfalanu, należy wyważyć ryzyko i potencjalne korzyści z leczenia.

Szkodliwy wpływ na rozrodczość i płodność

W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość melfalan wykazywał działanie teratogenne u szczurów po ekspozycji na pojedynczą dawkę. W badaniach toksycznego wpływu na rozrodczość po podaniu wielokrotnym melfalan wykazywał działanie toksyczne u matki i powodował wrodzone wady rozwojowe.
Pojedyncza dawka melfalanu u samców myszy wywoływała działanie cytotoksyczne i aberracje chromosomowe w plemnikach. U samic myszy zaobserwowano zmniejszenie liczby młodych w miocie. Po wyzdrowieniu liczba młodych w miocie również zmniejszała się wraz z upływem czasu, co było związane ze zmniejszoną liczbą pęcherzyków Graafa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Kwas solny (do dostosowania pH) (E507)
Powidon (E1201)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań
Glikol propylenowy (E1520)
Etanol
Sodu cytrynian (E331)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt PHELINUN jest niezgodny z roztworami do infuzji zawierającymi glukozę.
Zaleca się stosowanie wyłącznie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

PHELINUN 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Nieotwarta fiolka
3 lata

PHELINUN 200 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Nieotwarta fiolka
30 lata

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Wykazano, że stabilność chemiczna i fizyczna roztworu po rekonstytucji i rozcieńczeniu wynosi 1,5 godziny w temperaturze 25°C. Dlatego całkowity czas od rekonstytucji i rozcieńczenia do zakończenia infuzji nie powinien przekraczać 1,5 godziny.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po rekonstytucji. Jeśli nie zostanie on niezwłocznie wykorzystany, za czas i warunki przechowywania po przygotowaniu i przed zastosowaniem odpowiada użytkownik.

Roztworu po rekonstytucji nie należy przechowywać w lodówce, ponieważ spowoduje to wytrącenie osadu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem pokrytym gumą chlorobutylową i zabezpieczona zdejmowanym aluminiowym kapslem.

Rozpuszczalnik

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem pokrytym gumą chlorobutylową i zabezpieczona zdejmowanym aluminiowym kapslem.

Wielkość opakowania: jedna fiolka zawierająca 50 mg lub 200 mg melfalanu oraz jedna fiolka zawierająca 10 ml lub 40 ml rozpuszczalnika.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu produktu PHELINUN

Proszek należy poddać rekonstytucji natychmiast po otwarciu fiolki.
Produkt PHELINUN należy przygotowywać w temperaturze poniżej 25°C, rozpuszczając liofilizowany proszek za pomocą 10 ml albo 40 ml rozpuszczalnika i natychmiast energicznie wstrząsając aż do uzyskania klarownego roztworu bez widocznych cząstek stałych. Należy używać wyłącznie przejrzystego roztworu bez widocznych cząstek stałych.
Jeśli koncentrat nie jest wprowadzany do szybko podawanego roztworu infuzyjnego przez port do wstrzykiwań, to roztwór po rekonstytucji należy przed podaniem dodatkowo rozcieńczyć odpowiednią objętością roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu uzyskania końcowego stężenia w zakresie 0,45–4,0 mg/ml.
Koncentrat i roztwór produktu PHELINUN mają ograniczoną stabilność i należy je przygotować bezpośrednio przed użyciem.
Maksymalny czas między rekonstytucją i rozcieńczeniem roztworu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań a zakończeniem podawania infuzji wynosi 1,5 godziny.

Przygotowanie produktu leczniczego do stosowania i usuwanie

Przygotowanie produktu PHELINUN do stosowania powinno odbywać się w wyznaczonym do tego obszarze. Pracownik opieki zdrowotnej musi dysponować odpowiednim sprzętem, w tym ubiorem z

długim rękawem, ochroną twarzy, czepkiem ochronnym, okularami ochronnymi, sterylnymi jednorazowymi rękawiczkami, odpowiednią ochroną powierzchni roboczych oraz pojemnikami i workami na odpady. Uszkodzone pojemniki należy uznać za odpady zanieczyszczone i stosować wobec nich te same środki ostrożności. Pracownicy opieki zdrowotnej lub personel medyczny muszą przestrzegać procedur bezpiecznego przygotowania i usuwania leków przeciwnowotworowych oraz aktualnych zaleceń dotyczących cytotoksycznych produktów leczniczych (patrz punkt 4.2).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PHELINUN 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

melfalan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka proszku zawiera 50 mg melfalanu (w postaci melfalanu chlorowodorku).

Po rekonstytucji z użyciem 10 ml rozpuszczalnika stężenie końcowe uzyskanego roztworu wynosi 5 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Proszek: kwas solny i powidon.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, glikol propylenowy, etanol i sodu cytrynian. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka zawierająca 50 mg proszku
Jedna fiolka zawierająca 10 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po rekonstytucji/rozcieńczeniu: produkt należy natychmiast zużyć.
Więcej informacji podano w ulotce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1487/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Fiolka z proszkiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PHELINUN 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

melfalan

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

50 mg

6. INNE

Produkt cytotoksyczny

ADIENNE S.r.l. S.U.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Fiolka z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik produktu PHELINUN 50 mg

2. SPOSÓB PODAWANIA

Tylko do rozpuszczania.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

10 ml

6. INNE

ADIENNE S.r.l. S.U.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PHELINUN 200 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

melfalan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg melfalanu (w postaci melfalanu chlorowodorku).

Po rekonstytucji z użyciem 40 ml rozpuszczalnika stężenie końcowe uzyskanego roztworu wynosi 5 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Proszek: kwas solny i powidon.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, glikol propylenowy, etanol i sodu cytrynian. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka zawierająca 200 mg proszku
Jedna fiolka zawierająca 40 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po rekonstytucji/rozcieńczeniu: produkt należy natychmiast zużyć.
Więcej informacji podano w ulotce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1487/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Fiolka z proszkiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PHELINUN 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

melfalan

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg melfalanu (w postaci melfalanu chlorowodorku).

Po rekonstytucji z użyciem 40 ml rozpuszczalnika stężenie końcowe uzyskanego roztworu wynosi 5 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas solny i powidon. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka zawierająca 200 mg proszku

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po rekonstytucji/rozcieńczeniu: produkt należy natychmiast zużyć.
Więcej informacji podano w ulotce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1487/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Fiolka z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik produktu PHELINUN 200 mg

2. SPOSÓB PODAWANIA

Tylko do rozpuszczania.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

40 ml

6. INNE

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PHELINUN 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
melfalan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek PHELINUN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PHELINUN
3. Jak stosować lek PHELINUN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PHELINUN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek PHELINUN i w jakim celu się go stosuje

Lek PHELINUN zawiera substancję czynną o nazwie melfalan, która należy do grupy leków cytotoksycznych (nazywanych też chemioterapeutykami) i działa przez zmniejszanie liczby niektórych komórek.

Lek PHELINUN może być stosowany w monoterapii albo w skojarzeniu z innymi lekami lub napromienianiem całego ciała w leczeniu:
- różnego rodzaju nowotworów szpiku kostnego: szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej (nazywanej też ostrą białaczką limfocytową, ALL) i ostrej białaczki szpikowej (AML);
- chłoniaka złośliwego (chłoniaka ziarniczego i nieziarniczego), czyli nowotworu atakującego pewne krwinki białe nazywane limfocytami (komórki zwalczające zakażenia);
- nerwiaka zarodkowego, czyli nowotworu powstającego z nieprawidłowych komórek nerwowych;
- zaawansowanego raka jajników;
- zaawansowanego raka piersi.

Lek PHELINUN jest także stosowany, w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi, jako lek przygotowujący do przeszczepienia komórek macierzystych krwi w ramach leczenia nowotworu krwi u osób dorosłych oraz nowotworowych i nienowotworowych chorób krwi u dzieci i młodzieży.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PHELINUN

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Kiedy nie stosować leku PHELINUN
- jeśli pacjent ma uczulenie na melfalan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

- jeśli pacjentka jest w ciąży (wyłącznie w odniesieniu do leczenia przed przeszczepieniem komórek macierzystych krwi) lub karmi piersią (patrz punkt 2 „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

U pacjentów leczonych melfalanem będą dokładnie monitorowane parametry krwi, ponieważ ten lek ma silne działanie cytotoksyczne, co powoduje znaczne zmniejszenie liczby krwinek.

Przed rozpoczęciem leczenia melfalanem należy poinformować lekarza, jeśli:
- pacjent otrzymał niedawno radioterapię lub przyjmował leki przeciwnowotworowe, ponieważ często prowadzi to do zmniejszenia liczby krwinek;

- u pacjenta występują objawy zakażenia (gorączka, dreszcze itp.). W przypadku leczenia melfalanem lekarz może zalecić przyjmowanie leków, takich jak: antybiotyki, leki przeciwgrzybicze czy przeciwwirusowe, aby zapobiec zakażeniom. Lekarz może również rozważyć podanie produktów krwiopochodnych (np. krwinek czerwonych i płytek krwi);

- pacjent ma problemy z nerkami lub niewydolność nerek (nerki nie pracują wystarczająco dobrze). W takim przypadku dawka leku PHELINUN musi być zmniejszona;

- u pacjenta kiedykolwiek wystąpił skrzep krwi w żyle (zakrzepica). Stosowanie melfalanu w skojarzeniu z lenalidomidem i prednizonem albo talidomidem lub deksametazonem może zwiększać ryzyko powstawania zakrzepów krwi. Lekarz może zdecydować o podawaniu leków, które temu zapobiegną.

W czasie przyjmowania melfalanu zaleca się utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia i stosowanie wymuszonej diurezy (dożylne podawanie w kroplówce dużej objętości płynów).

W celu zapobiegania i leczenia zakażeń pacjent otrzyma leki, takie jak leki przeciwzakaźne.
W celu zapobiegania i leczenia powikłań żołądkowo-jelitowych pacjent otrzyma leki, takie jak leki przeciwwymiotne.

Dzieci i młodzież
Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich powikłań oddechowych i żołądkowo-jelitowych jest większe u dzieci i młodzieży. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszelkich zaburzeniach oddychania lub zaburzeniach żołądkowo-jelitowych.

Melfalanu nie należy stosować jako leku przygotowującego do przeszczepienia komórek macierzystych krwi u młodzieży w wieku powyżej 12 lat z ostrą białaczką szpikową.
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności melfalanu jako leku przygotowującego do przeszczepienia komórek macierzystych krwi u dzieci w wieku poniżej 2 lat w ramach leczenia ostrej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej.

Lek PHELINUN a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, również o tych, które wydawane są bez recepty.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
- inne leki cytotoksyczne (chemioterapeutyki);
- kwas nalidyksowy (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń układu moczowego). Po podaniu dzieciom w skojarzeniu z melfalanem może wywołać krwotoczne zapalenie jelit zakończone zgonem;
- busulfan (stosowany w leczeniu pewnego rodzaju nowotworów). U dzieci zgłaszano, że podanie melfalanu przed upływem 24 godzin od doustnego podania busulfanu może mieć wpływ na pojawienie się działań toksycznych;

- pacjent planuje przyjęcie szczepionki lub niedawno ją przyjął. Poinformowanie lekarza jest konieczne, ponieważ niektóre żywe szczepionki atenuowane (np. przeciw polio, odrze, śwince i różyczce) mogą wywołać zakażenie podczas leczenia melfalanem.

W związku ze stosowaniem cyklosporyny w zapobieganiu chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi po przeszczepieniu komórek macierzystych krwi zgłaszano przypadki zaburzeń czynności nerek.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

U kobiet w ciąży przeciwwskazane jest przeszczepianie komórek macierzystych krwi. Nie zaleca się leczenia melfalanem w innych wskazaniach w trakcie ciąży, ponieważ lek może wywoływać trwałe uszkodzenia płodu.

Jeśli pacjentka jest już w ciąży, powinna porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem melfalanu. Wspólnie będą musieli rozważyć związane z leczeniem melfalanem ryzyko i korzyści dla pacjentki i jej dziecka.

Podczas przyjmowania przez pacjentkę lub jej partnera melfalanu i w ciągu kolejnych 6 miesięcy należy stosować odpowiednią antykoncepcję, aby uniknąć zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy melfalan przenika do mleka ludzkiego. W trakcie leczenia lekiem PHELINUN nie należy karmić piersią.

Płodność

Melfalan może oddziaływać na jajniki lub plemniki, co może wywoływać niepłodność (brak możliwości posiadania dziecka).
U kobiet może dojść do zatrzymania owulacji, a w konsekwencji do zatrzymania menstruacji (brak miesiączek). U mężczyzn, jak pokazują badania na zwierzętach, może dojść do zaniku lub zmniejszenia liczby żywych plemników. W związku z tym mężczyznom zaleca się konsultacje w sprawie prezerwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

Antykoncepcja dla mężczyzn i kobiet

Zaleca się, aby mężczyźni i kobiety przyjmujący melfalan stosowali skuteczną antykoncepcję w okresie leczenia i przez 6 miesięcy od jego zakończenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek ten może wywoływać nudności i wymioty, co może osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Ten lek zawiera również alkohol, który może mieć wpływ na dzieci i młodzież. Patrz punkt 2 „Lek PHELINUN zawiera etanol (alkohol)”.

Lek PHELINUN zawiera etanol (alkohol)
Lek zawiera 0,4 g alkoholu (etanolu) w każdej fiolce z rozpuszczalnikiem, co odpowiada stężeniu 42 mg/ml (0,42% obj.). Ilość alkoholu zawarta fiolce z rozpuszczalnikiem tego leku jest równoważna 10 ml piwa albo 4 ml wina.

Dorośli
Ilość alkoholu w tym leku prawdopodobnie nie będzie miała wpływu na dorosłych.

Ilość alkoholu w tym leku może zmieniać działanie innych leków.

Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty.
Jeśli pacjentka jest ciąży lub karmie piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Należy też zapoznać się z powyższymi informacjami na temat ciąży.
Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Dzieci i młodzież
Alkohol zawarty w tym leku może mieć wpływ na dzieci i młodzież. Obajwami mogą być: senność i zmiany zachowania. Może również wpływać na ich zdolność koncentracji i aktywność fizyczną. Jeśli pacjent ma padaczkę lub problemy z wątrobą, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Ilość alkoholu w tym leku może zmieniać działanie innych leków.
Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty.
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Należy też zapoznać się z powyższymi informacjami na temat ciąży.
Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Lek PHELINUN zawiera glikol propylenowy
Lek zawiera 6,2 g glikolu propylenowego na każde 10 ml rozpuszczalnika, co odpowiada stężeniu 0,62 g/ml.
Przed podaniem leku dziecku w wieku poniżej 5 lat należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny przyjmować tego leku, chyba że lekarz zalecił inaczej. Należy zapoznać się z powyższymi informacjami na temat ciąży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie powinni przyjmować tego leku, chyba że lekarz zalecił inaczej. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u pacjenta przyjmującego ten lek..

Glikol propylenowy zawarty w tym leku może powodować objawy jak po spożyciu alkoholu i zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Lek należy stosować tylko na zlecenie lekarza. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u pacjenta przyjmującego ten lek.

Lek PHELINUN zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak podawany jest lek PHELINUN

Lek PHELINUN będzie zawsze podawany przez pracowników opieki zdrowotnej z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych lub w przeszczepieniach komórek macierzystych.

Lekarz obliczy dawkę leku PHELINUN na podstawie powierzchni ciała albo masy ciała pacjenta oraz czynności nerek.

W przypadku gdy lek PHELINUN stosuje się jako leczenie przed przeszczepieniem komórek macierzystych krwi, jest on zawsze podawany w skojarzeniu z innymi lekami.

Stosowanie u dorosłych
Zalecany zakres dawek to 100 do 200 mg/m^2 powierzchni ciała. Dawkę można podzielić na równe części, podawane w 2 lub 3 kolejnych dniach.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Schemat dawkowania jest następujący: pojedyncza dawka 100 do 240 mg/m^2 powierzchni ciała. Dawkę można podzielić na równe części, podawane w 2 lub 3 kolejnych dniach.

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek
Dawka jest zwykle mniejsza w zależności od stopnia nasilenia problemów z nerkami.

Podanie
Lek PHELINUN będzie podawany w infuzji (kroplówce) do żyły.

Jeśli lek PHELINUN przypadkowo zostanie podany poza żyłę do otaczającej tkanki lub wycieknie z żyły do takiej tkanki, należy natychmiast przerwać podawanie leku Phelinun, ponieważ lek może wywołać poważne uszkodzenie tkanki. Zwykle powoduje to ból, odczuwany jako kłucie i pieczenie. Jeśli pacjent nie może wyrazić odczuwanego bólu, należy obserwować, czy nie wystąpią u niego inne objawy, takie jak zaczerwienienie i obrzęk w miejscu podania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PHELINUN
Jeśli pacjent uważa, że podano mu zbyt dużą dawkę leku lub doszło do pominięcia dawki, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych.

Ciężkie działania niepożądane
Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem specjalistą lub udać się do szpitala:

- choroba przeszczep przeciw gospodarzowi po przeszczepie komórek macierzystych krwi (choroba, w której przeszczepione komórki atakują organizm pacjenta, co może stanowić zagrożenie dla życia);
- zmniejszenie liczby krążących komórek i płytek krwi, co może prowadzić do niedokrwistości (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych), zaburzeń krwawienia, krwiaków;
- zakażenie, czasami ciężkie i zagrażające życiu;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- niewydolność dwóch lub większej liczby układów narządów, powodująca dyskomfort i mogąca zagrażać życiu;
- zaburzenia układu rozrodczego u kobiet, mogące wywołać zaburzenia czynności jajników i przedwczesną menopauzę;
- brak plemników w nasieniu męskim (azoospermia);
- wstrząs septyczny;
- progresja, nawrót lub wznowa choroby nowotworowej, pojawienie się nowego nowotworu;
- białaczka, zespoły mielodysplastyczne (rodzaj nowotworu krwi);
- zaburzenia układu oddechowego: niewydolność oddechowa, duszność (zespół ostrej niewydolności oddechowej), stan zapalny płuc (zapalenie płuc, zespół idiopatycznego zapalenia płuc), pogrubienie tkanki płuc (śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie płuc), krwawienie w płucach;

- powstanie zakrzepu krwi w małych naczyniach krwionośnych ciała, prowadzące do uszkodzenia mózgu, nerek i serca;
- krwawienie w mózgu;
- zaburzenia wątroby: toksyczne uszkodzenie wątroby, zator w żyle wątroby;
- uszkodzenie nerek (ostre uszkodzenie nerek, zespół nerczycowy), zmniejszona czynność nerek.
- reakcje alergiczne, których objawami mogą być: pokrzywka, obrzęk, wykwity skórne, utrata przytomności, trudności w oddychaniu, niskie ciśnienie krwi, niewydolność serca i zgon;
- zapaść (z powodu zatrzymania akcji serca);
- choroba, w przebiegu której krwinki czerwone ulegają przedwczesnemu rozpadowi, co może wywołać uczucie skrajnego zmęczenia, duszność i zawroty głowy, a także bóle głowy lub zażółcenie powłok skórnych bądź oczu.
- zaburzenia sercowo-naczyniowe: zmiany i nieprawidłowości pracy serca polegającej na pompowaniu krwi, powodujące zatrzymanie płynów, duszność, uczucie zmęczenia (niewydolność serca, kardiomiopatia) oraz stan zapalny wokół serca (wysięk osierdziowy);
- wzrost ciśnienia krwi w tętnicach prowadzących do płuc;
- ciężkie powikłania zapalne i immunologiczne (limfohistiocytoza hemofagocytarna);
- ciężkie uszkodzenia skóry (np. zmiany, pęcherze, łuszczenie się, w ciężkich przypadkach odwarstwianie się), mogące wystąpić na całym ciele i mogące zagrażać życiu (zespół Stevensa-Johnsona, zespół toksycznej martwicy naskórka);
- krwawienie;
- powstawanie zakrzepów krwi w żyłach głębokich, zwłaszcza w obrębie nóg (zakrzepica żył głębokich) i zator tętnicy płucnej (zatorowość płucna).

Inne działania niepożądane obejmują:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- łysienie (wypadanie włosów) w przypadku dużych dawek leku.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów)
- nudności;
- wymioty;
- biegunka;
- stan zapalny wewnątrz jamy ustnej i wokół ust (zapalenie jamy ustnej);
- gorączka, dreszcze;
- brak krwawień miesiączkowych (brak miesiączki);
- łysienie (wypadanie włosów) w przypadku normalnych dawek leku.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)
Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów)
- świąd;
- problemy z wątrobą, które mogą być stwierdzone w wynikach badań krwi lub wywołać żółtaczkę (zażółcenie białek oczu i powłok skórnych).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- zapalenie pęcherza moczowego z pojawieniem się krwi w moczu;
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich powikłań oddechowych i żołądkowo-jelitowych jest większe u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane

można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek PHELINUN

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Po rekonstytucji i rozcieńczeniu produkt jest stabilny przez 1,5 godziny w temperaturze 25°C. Dlatego całkowity czas od rekonstytucji i rozcieńczenia do zakończenia infuzji nie powinien przekraczać 1,5 godziny.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PHELINUN

- Substancją czynną leku jest melfalan. Jedna fiolka proszku zawiera 50 mg melfalanu (w postaci melfalanu chlorowodorku). Po rekonstytucji z użyciem 10 ml rozpuszczalnika stężenie końcowe uzyskanego roztworu to 5 mg melfalanu na ml.

- Pozostałe składniki to:
  Proszek: kwas solny (E507) i powidon (E1201).
  Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, glikol propylenowy (E1520), etanol i sodu cytrynian (E331) (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek PHELINUN i co zawiera opakowanie
Lek PHELINUN ma postać proszku i rozpuszczalnika do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Proszek znajduje się w fiolce z przezroczystego szkła i ma postać białego lub jasnożółtego proszku albo stałej masy. Rozpuszczalnik znajduje się w fiolce z przezroczystego szkła i ma postać bezbarwnego, klarownego roztworu.

Każde opakowanie leku PHELINUN zawiera jedną fiolkę zawierającą 50 mg proszku (melfalan) i jedną fiolkę zawierającą 10 ml rozpuszczalnika.

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

Wytwórca
NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)
Włochy
tel. +39 0331581111

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Włochy
Tel.+39-02 40700445
adienne@adienne.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR.

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

PHELINUN 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Podobnie jak w przypadku innych chemioterapeutyków podawanych w dużych dawkach przygotowanie tego produktu i praca z nim wymagają stosowania szeregu środków ostrożności w celu ochrony pracowników opieki zdrowotnej i ich środowiska pracy, z uwzględnieniem niezbędnych warunków bezpieczeństwa dla pacjenta.

Oprócz konieczności stosowania zwykłych środków ostrożności mających na celu zachowanie jałowości leków do wstrzykiwań, niezbędne jest:

- noszenie odzieży z długim rękawem i przylegającymi mankietami, aby zapobiec rozpryskaniu roztworu na skórze;
- noszenie jednorazowej maski chirurgicznej oraz okularów ochronnych;
- wkładanie jednorazowych rękawiczek po aseptycznym umyciu rąk;
- przygotowywanie roztworu w wyznaczonym obszarze;
- przerwanie infuzji w przypadku wynaczynienia;
- usunięcie materiałów użytych do przygotowania roztworu (strzykawek, kompresów, materiałów ochronnych, fiolek) do specjalnych pojemników;
- zniszczenie zanieczyszczonych odpadów;
- ostrożne postępowanie z wydzielinami i wymiocinami.

W razie przypadkowego kontaktu produktu PHELINUN ze skórą należy natychmiast dokładnie ją umyć wodą z mydłem.
W razie przypadkowego kontaktu z oczami lub błonami śluzowymi należy przepłukać je dużą ilością wody.
Należy unikać wdychania produktu.

Kobiety w ciąży powinny unikać kontaktu z lekami cytotoksycznymi.

Dawkowanie

Dorośli

Szpiczak mnogi, chłoniak złośliwy (chłoniak ziarniczy i nieziarniczy), ostra białaczka limfoblastyczna i mieloblastyczna (ALL i AML), rak jajnika i gruczolakorak piersi, leczenie dużymi dawkami

Schemat dawkowania jest następujący: jedna dawka 100–200 mg/m^2 powierzchni ciała (w przybliżeniu 2,5–5,0 mg/kg mc.). Dawkę można podzielić na 2 albo 3 równe części, podawane w kolejnych dniach. Po podaniu dawek większych niż 140 mg/m^2 powierzchni ciała konieczne jest autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Złośliwe choroby hematologiczne przed wykonaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych
Zalecana dawka wynosi 140 mg/m^2 w pojedynczej infuzji w ciągu jednego dnia albo 70 mg/m^2 raz na dobę przez dwa kolejne dni.

Dzieci i młodzież

Ostra białaczka limfoblastyczna i szpikowa, leczenie dużymi dawkami
Schemat dawkowania jest następujący: pojedyncza dawka 100–200 mg/m^2 powierzchni ciała (w przybliżeniu 2,5–5,0 mg/kg mc.). Dawkę można podzielić na 2 albo 3 równe części, podawane w kolejnych dniach. Po podaniu dawek większych niż 140 mg/m^2 całkowitej powierzchni ciała konieczne jest autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Nerwiak zarodkowy wieku dziecięcego
Zalecana dawka do konsolidacji odpowiedzi na konwencjonalne leczenie to pojedyncza dawka 100–240 mg/m^2 powierzchni ciała (czasami podzielona na równe części, podawane w 3 kolejnych dniach); leczenie jest stosowane wraz z wykonaniem autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Lek w infuzji podaje się w monoterapii albo w skojarzeniu z radioterapią i (lub) innymi lekami cytotoksycznymi.

Choroby hematologiczne przed wykonaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych
Zalecana dawka wynosi:
- złośliwe choroby hematologiczne: 140 mg/m^2 w pojedynczej infuzji w ciągu jednego dnia;
- niezłośliwe choroby hematologiczne: 140 mg/m^2 w pojedynczej infuzji w ciągu jednego dnia albo 70 mg/m^2 raz na dobę przez dwa kolejne dni.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Co najmniej przez pierwszych 5 miesięcy leczenia należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową, zwłaszcza u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko zakrzepicy. Decyzję o włączeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po dokładnej ocenie podstawowego ryzyka u danego pacjenta (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zaleca się zapewnienie pacjentom właściwego nawodnienia, stosowanie wymuszonej diurezy oraz profilaktyczne podawanie leków przeciwzakaźnych (przeciwko bakteriom, grzybom, wirusom) (patrz punkt 4.4).

Wydaje się, że zastosowanie cyklofosfamidu przed podaniem dużych dawek produktu PHELINUN zmniejsza stopień nasilenia uszkodzeń przewodu pokarmowego. Szczegółowe informacje można znaleźć w literaturze (patrz punkt 4.8).

Przydatne może być zastosowanie środków profilaktycznych, takich jak podawanie leków przeciwzakaźnych (patrz punkt 4.8).

Wystąpieniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) można zapobiegać, stosując w ramach profilaktyki leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 4.8).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania produktu PHELINUN u osób w podeszłym wieku. Często jednak u osób w podeszłym wieku stosuje się standardowe dawki melfalanu. Doświadczenie w stosowaniu dużych dawek melfalanu u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Dlatego przed zastosowaniem dużych dawek melfalanu u pacjentów w podeszłym wieku należy upewnić się, że ich sprawność i czynność narządów, na to pozwalają.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować dawkowanie (patrz punkt 4.4). Klirens melfalanu, choć jest parametrem zmiennym, w przypadku zaburzeń czynności nerek może być zmniejszony.
Melfalan w dużych dawkach, wraz z rezerwowym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, z powodzeniem stosowano u pacjentów dializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek.
Standardowo w przypadku leczenia dużymi dawkami melfalanu bez wykonania rezerwowego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) zwykle stosuje się zmniejszenie dawki o 50%. U pacjentów z cięższymi zaburzeniami czynności nerek nie należy stosować dużych dawek melfalanu (powyżej 140 mg/m^2) bez wykonania rezerwowego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
W przypadku dużych dawek dożylnych melfalanu (100–240 mg/m^2 powierzchni ciała) konieczność zmniejszenia dawki zależy od stopnia zaburzenia czynności nerek, stosowania ponownej infuzji z krwiotwórczymi komórkami macierzystymi oraz potrzeb terapeutycznych. Melfalan we wstrzyknięciu w dawkach większych niż 140 mg/m^2 należy podawać wraz z wykonaniem rezerwowego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, a dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające.

Przygotowanie roztworu produktu PHELINUN

Nie należy stosować tego leku, jeśli widoczne są oznaki zepsucia.
Produkt PHELINUN należy przygotowywać w temperaturze poniżej 25°C, rozpuszczając liofilizowany proszek w 10 ml rozpuszczalnika i natychmiast energicznie wstrząsając aż do uzyskania klarownego roztworu bez widocznych cząstek stałych. Należy używać wyłącznie klarownego roztworu bez widocznych cząstek stałych.

Jeśli koncentrat nie jest wprowadzany do szybko podawanego roztworu infuzyjnego przez port do wstrzykiwań, to roztwór po rekonstytucji należy przed podaniem dodatkowo rozcieńczyć odpowiednią objętością roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu uzyskania końcowego stężenia w zakresie 0,45–4,0 mg/ml.
Koncentrat i roztwór produktu PHELINUN mają ograniczoną stabilność i należy je przygotować bezpośrednio przed użyciem. Maksymalny czas między rekonstytucją i rozcieńczeniem roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań a zakończeniem podawania infuzji wynosi 1,5 godziny.

Produkt PHELINUN jest niezgodny z roztworami do infuzji zawierającymi glukozę.

Zaleca się stosowanie wyłącznie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

W przypadku wystąpienia widocznego zmętnienia albo krystalizacji w roztworze po rekonstytucji lub rozcieńczeniu lek należy usunąć.

Sposób podawania

Produkt PHELINUN jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego.

W przypadku podawania produktu PHELINUN w infuzji do żył obwodowych istnieje ryzyko wynaczynienia. Wówczas należy natychmiast przerwać podawanie produktu i zastosować podanie przez cewnik centralny.

Zaleca się powolne wstrzykiwanie koncentratu (5 mg/ml) produktu PHELINUN do portu szybko podawanego roztworu infuzyjnego.

W celu uniknięcia wynaczynienia w przypadku podawania dużych dawek produktu PHELINUN, także w przypadku wykonania przeszczepienia, zaleca się podawanie po rozcieńczeniu przez cewnik centralny. Jeśli powolne wstrzyknięcie koncentratu (5 mg/ml) do szybko podawanego roztworu infuzyjnego jest nieodpowiednie, to produkt PHELINUN można podawać wolno po dalszym rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w worku infuzyjnym.
Po dalszym rozcieńczeniu w roztworze infuzyjnym produkt PHELINUN ma zmniejszoną stabilność, a szybkość jego rozkładu znacznie się zwiększa wraz ze wzrostem temperatury.
Zaleca się podawanie infuzji w temperaturze poniżej 25°C.

Usuwanie

Po upływie 1,5 godziny niezużyty roztwór należy usunąć zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi pracy z lekami cytotoksycznymi i ich usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi leków cytotoksycznych.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PHELINUN 200 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
melfalan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek PHELINUN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PHELINUN
3. Jak stosować lek PHELINUN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PHELINUN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek PHELINUN i w jakim celu się go stosuje

Lek PHELINUN zawiera substancję czynną o nazwie melfalan, która należy do grupy leków cytotoksycznych (nazywanych też chemioterapeutykami) i działa przez zmniejszanie liczby niektórych komórek.

Lek PHELINUN może być stosowany w monoterapii albo w skojarzeniu z innymi lekami lub napromienianiem całego ciała w leczeniu:
- różnego rodzaju nowotworów szpiku kostnego: szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej (nazywanej też ostrą białaczką limfocytową, ALL) i ostrej białaczki szpikowej (AML);
- chłoniaka złośliwego (chłoniaka ziarniczego i nieziarniczego), czyli nowotworu atakującego pewne krwinki białe nazywane limfocytami (komórki zwalczające zakażenia);
- nerwiaka zarodkowego, czyli nowotworu powstającego z nieprawidłowych komórek nerwowych;
- zaawansowanego raka jajników;
- zaawansowanego raka piersi.

Lek PHELINUN jest także stosowany, w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi, jako lek przygotowujący do przeszczepienia komórek macierzystych krwi w ramach leczenia nowotworu krwi u osób dorosłych oraz nowotworowych i nienowotworowych chorób krwi u dzieci i młodzieży.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PHELINUN

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Kiedy nie stosować leku PHELINUN
- jeśli pacjent ma uczulenie na melfalan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

- jeśli pacjentka jest w ciąży (wyłącznie w odniesieniu do leczenia przed przeszczepieniem komórek macierzystych krwi) lub karmi piersią (patrz punkt 2 „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

U pacjentów leczonych melfalanem będą dokładnie monitorowane parametry krwi, ponieważ ten lek ma silne działanie cytotoksyczne, co powoduje znaczne zmniejszenie liczby krwinek.

Przed rozpoczęciem leczenia melfalanem należy poinformować lekarza, jeśli:
- pacjent otrzymał niedawno radioterapię lub przyjmował leki przeciwnowotworowe, ponieważ często prowadzi to do zmniejszenia liczby krwinek;

- u pacjenta występują objawy zakażenia (gorączka, dreszcze itp.). W przypadku leczenia melfalanem lekarz może zalecić przyjmowanie leków, takich jak: antybiotyki, leki przeciwgrzybicze czy przeciwwirusowe, aby zapobiec zakażeniom. Lekarz może również rozważyć podanie produktów krwiopochodnych (np. krwinek czerwonych i płytek krwi);

- pacjent ma problemy z nerkami lub niewydolność nerek (nerki nie pracują wystarczająco dobrze). W takim przypadku dawka leku PHELINUN musi być zmniejszona;

- u pacjenta kiedykolwiek wystąpił skrzep krwi w żyle (zakrzepica). Stosowanie melfalanu w skojarzeniu z lenalidomidem i prednizonem albo talidomidem lub deksametazonem może zwiększać ryzyko powstawania zakrzepów krwi. Lekarz może zdecydować o podawaniu leków, które temu zapobiegną.

W czasie przyjmowania melfalanu zaleca się utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia i stosowanie wymuszonej diurezy (dożylne podawanie w kroplówce dużej objętości płynów).
W celu zapobiegania i leczenia zakażeń pacjent otrzyma leki, takie jak leki przeciwzakaźne.
W celu zapobiegania i leczenia powikłań żołądkowo-jelitowych pacjent otrzyma leki, takie jak leki przeciwwymiotne.

Dzieci i młodzież
Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich powikłań oddechowych i żołądkowo-jelitowych jest większe u dzieci i młodzieży. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszelkich zaburzeniach oddychania lub zaburzeniach żołądkowo-jelitowych.

Melfalanu nie należy stosować jako leku przygotowującego do przeszczepienia komórek macierzystych krwi u młodzieży w wieku powyżej 12 lat z ostrą białaczką szpikową.
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności melfalanu jako leku przygotowującego do przeszczepienia komórek macierzystych krwi u dzieci w wieku poniżej 2 lat w ramach leczenia ostrej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej.

Lek PHELINUN a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, również o tych, które wydawane są bez recepty.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
- inne leki cytotoksyczne (chemioterapeutyki);
- kwas nalidyksowy (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń układu moczowego). Po podaniu dzieciom w skojarzeniu z melfalanem może wywołać krwotoczne zapalenie jelit zakończone zgonem;
- busulfan (stosowany w leczeniu pewnego rodzaju nowotworów). U dzieci zgłaszano, że podanie melfalanu przed upływem 24 godzin od doustnego podania busulfanu może mieć wpływ na pojawienie się działań toksycznych;

- pacjent planuje przyjęcie szczepionki lub niedawno ją przyjął. Poinformowanie lekarza jest konieczne, ponieważ niektóre żywe szczepionki atenuowane (np. przeciw polio, odrze, śwince i różyczce) mogą wywołać zakażenie podczas leczenia melfalanem.

W związku ze stosowaniem cyklosporyny w zapobieganiu chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi po przeszczepieniu komórek macierzystych krwi zgłaszano przypadki zaburzeń czynności nerek.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

U kobiet w ciąży przeciwwskazane jest przeszczepianie komórek macierzystych krwi. Nie zaleca się leczenia melfalanem w innych wskazaniach w trakcie ciąży, ponieważ lek może wywoływać trwałe uszkodzenia płodu.

Jeśli pacjentka jest już w ciąży, powinna porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem melfalanu. Wspólnie będą musieli rozważyć związane z leczeniem melfalanem ryzyko i korzyści dla pacjentki i jej dziecka.

Podczas przyjmowania przez pacjentkę lub jej partnera melfalanu i w ciągu kolejnych 6 miesięcy należy stosować odpowiednią antykoncepcję, aby uniknąć zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy melfalan przenika do mleka ludzkiego. W trakcie leczenia lekiem PHELINUN nie należy karmić piersią.

Płodność

Melfalan może oddziaływać na jajniki lub plemniki, co może wywoływać niepłodność (brak możliwości posiadania dziecka).
U kobiet może dojść do zatrzymania owulacji, a w konsekwencji do zatrzymania menstruacji (brak miesiączek). U mężczyzn, jak pokazują badania na zwierzętach, może dojść do zaniku lub zmniejszenia liczby żywych plemników. W związku z tym mężczyznom zaleca się konsultacje w sprawie prezerwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

Antykoncepcja dla mężczyzn i kobiet

Zaleca się, aby mężczyźni i kobiety przyjmujący melfalan stosowali skuteczną antykoncepcję w okresie leczenia i przez 6 miesięcy od jego zakończenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek ten może wywoływać nudności i wymioty, co może osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Ten lek zawiera również alkohol, który może mieć wpływ na dzieci i młodzież. Patrz punkt 2 „Lek PHELINUN zawiera etanol (alkohol)”.

Lek PHELINUN zawiera etanol (alkohol)
Lek zawiera 1,6 g alkoholu (etanolu) w każdej fiolce z rozpuszczalnikiem, co odpowiada stężeniu 42 mg/ml (0,42% obj.). Ilość alkoholu zawarta fiolce z rozpuszczalnikiem tego leku jest równoważna 40 ml piwa albo 17 ml wina.

Dorośli
Ilość alkoholu w tym leku prawdopodobnie nie będzie miała wpływu na dorosłych.

Ilość alkoholu w tym leku może zmieniać działanie innych leków.

Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty.
Jeśli pacjentka jest ciąży lub karmie piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Należy też zapoznać się z powyższymi informacjami na temat ciąży.
Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Dzieci i młodzież
Alkohol zawarty w tym leku może mieć wpływ na dzieci i młodzież. Obajwami mogą być: senność i zmiany zachowania. Może również wpływać na ich zdolność koncentracji i aktywność fizyczną. Jeśli pacjent ma padaczkę lub problemy z wątrobą, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Ilość alkoholu w tym leku może zmieniać działanie innych leków.
Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty.
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Należy też zapoznać się z powyższymi informacjami na temat ciąży.
Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Lek PHELINUN zawiera glikol propylenowy
Lek zawiera 24,9 g glikolu propylenowego na każde 40 ml rozpuszczalnika, co odpowiada stężeniu 0,62 g/ml.
Przed podaniem leku dziecku w wieku poniżej 5 lat należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny przyjmować tego leku, chyba że lekarz zalecił inaczej. Należy zapoznać się z powyższymi informacjami na temat ciąży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie powinni przyjmować tego leku, chyba że lekarz zalecił inaczej. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u pacjenta przyjmującego ten lek..

Glikol propylenowy zawarty w tym leku może powodować objawy jak po spożyciu alkoholu i zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Lek należy stosować tylko na zlecenie lekarza. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u pacjenta przyjmującego ten lek.

Lek PHELINUN zawiera sód
Lek zawiera 62,52 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej/stołowej) w każdej fiolce. Odpowiada to 3% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu dla osoby dorosłej.

3. Jak podawany jest lek PHELINUN

Lek PHELINUN będzie zawsze podawany przez pracowników opieki zdrowotnej z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych lub w przeszczepieniach komórek macierzystych.

Lekarz obliczy dawkę leku PHELINUN na podstawie powierzchni ciała albo masy ciała pacjenta oraz czynności nerek.

W przypadku gdy lek PHELINUN stosuje się jako leczenie przed przeszczepieniem komórek macierzystych krwi, jest on zawsze podawany w skojarzeniu z innymi lekami.

Stosowanie u dorosłych
Zalecany zakres dawek to 100 do 200 mg/m^2 powierzchni ciała. Dawkę można podzielić na równe części, podawane w 2 lub 3 kolejnych dniach.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Schemat dawkowania jest następujący: pojedyncza dawka 100 do 240 mg/m^2 powierzchni ciała. Dawkę można podzielić na równe części, podawane w 2 lub 3 kolejnych dniach.

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek
Dawka jest zwykle mniejsza w zależności od stopnia nasilenia problemów z nerkami.

Podanie
Lek PHELINUN będzie podawany w infuzji (kroplówce) do żyły.

Jeśli lek PHELINUN przypadkowo zostanie podany poza żyłę do otaczającej tkanki lub wycieknie z żyły do takiej tkanki, należy natychmiast przerwać podawanie leku Phelinun, ponieważ lek może wywołać poważne uszkodzenie tkanki. Zwykle powoduje to ból, odczuwany jako kłucie i pieczenie. Jeśli pacjent nie może wyrazić odczuwanego bólu, należy obserwować, czy nie wystąpią u niego inne objawy, takie jak zaczerwienienie i obrzęk w miejscu podania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PHELINUN
Jeśli pacjent uważa, że podano mu zbyt dużą dawkę leku lub doszło do pominięcia dawki, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych.

Ciężkie działania niepożądane
Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem specjalistą lub udać się do szpitala:

- choroba przeszczep przeciw gospodarzowi po przeszczepie komórek macierzystych krwi (choroba, w której przeszczepione komórki atakują organizm pacjenta, co może stanowić zagrożenie dla życia);
- zmniejszenie liczby krążących komórek i płytek krwi, co może prowadzić do niedokrwistości (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych), zaburzeń krwawienia, krwiaków;
- zakażenie, czasami ciężkie i zagrażające życiu;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- niewydolność dwóch lub większej liczby układów narządów, powodująca dyskomfort i mogąca zagrażać życiu;
- zaburzenia układu rozrodczego u kobiet, mogące wywołać zaburzenia czynności jajników i przedwczesną menopauzę;
- brak plemników w nasieniu męskim (azoospermia);
- wstrząs septyczny;
- progresja, nawrót lub wznowa choroby nowotworowej, pojawienie się nowego nowotworu;
- białaczka, zespoły mielodysplastyczne (rodzaj nowotworu krwi);
- zaburzenia układu oddechowego: niewydolność oddechowa, duszność (zespół ostrej niewydolności oddechowej), stan zapalny płuc (zapalenie płuc, zespół idiopatycznego zapalenia płuc), pogrubienie tkanki płuc (śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie płuc), krwawienie w płucach;

- powstanie zakrzepu krwi w małych naczyniach krwionośnych ciała, prowadzące do uszkodzenia mózgu, nerek i serca;
- krwawienie w mózgu;
- zaburzenia wątroby: toksyczne uszkodzenie wątroby, zator w żyle wątroby;
- uszkodzenie nerek (ostre uszkodzenie nerek, zespół nerczycowy), zmniejszona czynność nerek.
- reakcje alergiczne, których objawami mogą być: pokrzywka, obrzęk, wykwity skórne, utrata przytomności, trudności w oddychaniu, niskie ciśnienie krwi, niewydolność serca i zgon;
- zapaść (z powodu zatrzymania akcji serca);
- choroba, w przebiegu której krwinki czerwone ulegają przedwczesnemu rozpadowi, co może wywołać uczucie skrajnego zmęczenia, duszność i zawroty głowy, a także bóle głowy lub zażółcenie powłok skórnych bądź oczu.
- zaburzenia sercowo-naczyniowe: zmiany i nieprawidłowości pracy serca polegającej na pompowaniu krwi, powodujące zatrzymanie płynów, duszność, uczucie zmęczenia (niewydolność serca, kardiomiopatia) oraz stan zapalny wokół serca (wysięk osierdziowy);
- wzrost ciśnienia krwi w tętnicach prowadzących do płuc;
- ciężkie powikłania zapalne i immunologiczne (limfohistiocytoza hemofagocytarna);
- ciężkie uszkodzenia skóry (np. zmiany, pęcherze, łuszczenie się, w ciężkich przypadkach odwarstwianie się), mogące wystąpić na całym ciele i mogące zagrażać życiu (zespół Stevensa-Johnsona, zespół toksycznej martwicy naskórka);
- krwawienie;
- powstawanie zakrzepów krwi w żyłach głębokich, zwłaszcza w obrębie nóg (zakrzepica żył głębokich) i zator tętnicy płucnej (zatorowość płucna).

Inne działania niepożądane obejmują:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- łysienie (wypadanie włosów) w przypadku dużych dawek leku.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów)
- nudności;
- wymioty;
- biegunka;
- stan zapalny wewnątrz jamy ustnej i wokół ust (zapalenie jamy ustnej);
- gorączka, dreszcze;
- brak krwawień miesiączkowych (brak miesiączki);
- łysienie (wypadanie włosów) w przypadku normalnych dawek leku.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)
- zaburzenia skórne: zaczerwienienie skóry z niewielkimi, zlewającymi się guzkami (wysypka grudkowo-plamista);
- pacjenci z ciężkimi chorobami krwi mogą odczuwać ciepło i mrowienie.

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów)
- świąd;
- problemy z wątrobą, które mogą być stwierdzone w wynikach badań krwi lub wywołać żółtaczkę (zażółcenie białek oczu i powłok skórnych).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- zapalenie pęcherza moczowego z pojawieniem się krwi w moczu;
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich powikłań oddechowych i żołądkowo-jelitowych jest większe u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek PHELINUN

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w lodówce.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Po rekonstytucji i rozcieńczeniu produkt jest stabilny przez 1,5 godziny w temperaturze 25°C. Dlatego całkowity czas od rekonstytucji i rozcieńczenia do zakończenia infuzji nie powinien przekraczać 1,5 godziny.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PHELINUN
- Substancją czynną leku jest melfalan. Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg melfalanu (w postaci melfalanu chlorowodorku). Po rekonstytucji z użyciem 40 ml rozpuszczalnika stężenie końcowe uzyskanego roztworu to 5 mg melfalanu na ml.

- Pozostałe składniki to:
  Proszek: kwas solny (E507) i powidon (E1201).
  Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, glikol propylenowy (E1520), etanol i sodu cytrynian (E331) (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek PHELINUN i co zawiera opakowanie
Lek PHELINUN ma postać proszku i rozpuszczalnika do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Proszek znajduje się w fiolce z przezroczystego szkła i ma postać białego lub jasnożółtego proszku albo stałej masy. Rozpuszczalnik znajduje się w fiolce z przezroczystego szkła i ma postać bezbarwnego, klarownego roztworu.

Każde opakowanie leku PHELINUN zawiera jedną fiolkę zawierającą 200 mg proszku (melfalan) i jedną fiolkę zawierającą 40 ml rozpuszczalnika.

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

Wytwórca
NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Włochy
tel. +39 0331581111

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Włochy
Tel.+39-02 40700445
adienne@adienne.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR.

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

PHELINUN 200 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Podobnie jak w przypadku innych chemioterapeutyków podawanych w dużych dawkach przygotowanie tego produktu i praca z nim wymagają stosowania szeregu środków ostrożności w celu ochrony pracowników opieki zdrowotnej i ich środowiska pracy, z uwzględnieniem niezbędnych warunków bezpieczeństwa dla pacjenta.

Oprócz konieczności stosowania zwykłych środków ostrożności mających na celu zachowanie jałowości leków do wstrzykiwań, niezbędne jest:

- noszenie odzieży z długim rękawem i przylegającymi mankietami, aby zapobiec rozpryskaniu roztworu na skórze;
- noszenie jednorazowej maski chirurgicznej oraz okularów ochronnych;
- wkładanie jednorazowych rękawiczek po aseptycznym umyciu rąk;
- przygotowywanie roztworu w wyznaczonym obszarze;
- przerwanie infuzji w przypadku wynaczynienia;
- usunięcie materiałów użytych do przygotowania roztworu (strzykawek, kompresów, materiałów ochronnych, fiolek) do specjalnych pojemników;
- zniszczenie zanieczyszczonych odpadów;
- ostrożne postępowanie z wydzielinami i wymiocinami.

W razie przypadkowego kontaktu produktu PHELINUN ze skórą należy natychmiast dokładnie ją umyć wodą z mydłem.
W razie przypadkowego kontaktu z oczami lub błonami śluzowymi należy przepłukać je dużą ilością wody.
Należy unikać wdychania produktu.

Kobiety w ciąży powinny unikać kontaktu z lekami cytotoksycznymi.

Dawkowanie

Dorośli

Szpiczak mnogi, chłoniak złośliwy (chłoniak ziarniczy i nieziarniczy), ostra białaczka limfoblastyczna i mieloblastyczna (ALL i AML), rak jajnika i gruczolakorak piersi, leczenie dużymi dawkami
Schemat dawkowania jest następujący: jedna dawka 100–200 mg/m^2 powierzchni ciała (w przybliżeniu 2,5–5,0 mg/kg mc.). Dawkę można podzielić na 2 albo 3 równe części, podawane w kolejnych dniach. Po podaniu dawek większych niż 140 mg/m^2 powierzchni ciała konieczne jest autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Złośliwe choroby hematologiczne przed wykonaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych
Zalecana dawka wynosi 140 mg/m^2 w pojedynczej infuzji w ciągu jednego dnia albo 70 mg/m^2 raz na dobę przez dwa kolejne dni.

Dzieci i młodzież

Ostra białaczka limfoblastyczna i szpikowa, leczenie dużymi dawkami
Schemat dawkowania jest następujący: pojedyncza dawka 100–200 mg/m^2 powierzchni ciała (w przybliżeniu 2,5–5,0 mg/kg mc.). Dawkę można podzielić na 2 albo 3 równe części, podawane w kolejnych dniach. Po podaniu dawek większych niż 140 mg/m^2 powierzchni ciała konieczne jest autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Nerwiak zarodkowy wieku dziecięcego
Zalecana dawka do konsolidacji odpowiedzi na konwencjonalne leczenie to pojedyncza dawka 100–240 mg/m^2 powierzchni ciała (czasami podzielona na równe części, podawane w 3 kolejnych dniach); leczenie jest stosowane wraz z wykonaniem autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Lek w infuzji podaje się w monoterapii albo w skojarzeniu z radioterapią i (lub) innymi lekami cytotoksycznymi.

Choroby hematologiczne przed wykonaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych
Zalecana dawka wynosi:
- złośliwe choroby hematologiczne: 140 mg/m^2 w pojedynczej infuzji w ciągu jednego dnia;
- niezłośliwe choroby hematologiczne: 140 mg/m^2 w pojedynczej infuzji w ciągu jednego dnia albo 70 mg/m^2 raz na dobę przez dwa kolejne dni.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Co najmniej przez pierwszych 5 miesięcy leczenia należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową, zwłaszcza u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko zakrzepicy. Decyzję o włączeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po dokładnej ocenie podstawowego ryzyka u danego pacjenta (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zaleca się zapewnienie pacjentom właściwego nawodnienia, stosowanie wymuszonej diurezy oraz profilaktyczne podawanie leków przeciwzakaźnych (przeciwko bakteriom, grzybom, wirusom) (patrz punkt 4.4).

Wydaje się, że zastosowanie cyklofosfamidu przed podaniem dużych dawek produktu PHELINUN zmniejsza stopień nasilenia uszkodzeń przewodu pokarmowego. Szczegółowe informacje można znaleźć w literaturze (patrz punkt 4.8).

Przydatne może być zastosowanie środków profilaktycznych, takich jak podawanie leków przeciwzakaźnych (patrz punkt 4.8).

Wystąpieniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) można zapobiegać, stosując w ramach profilaktyki leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 4.8).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania produktu PHELINUN u osób w podeszłym wieku.
Często jednak u osób w podeszłym wieku stosuje się standardowe dawki melfalanu.
Doświadczenie w stosowaniu dużych dawek melfalanu u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Dlatego przed zastosowaniem dużych dawek melfalanu u pacjentów w podeszłym wieku należy upewnić się, że ich sprawność i czynność narządów, na to pozwalają.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować dawkowanie (patrz punkt 4.4).
Klirens melfalanu, choć jest parametrem zmiennym, w przypadku zaburzeń czynności nerek może być zmniejszony.
Melfalan w dużych dawkach, wraz z rezerwowym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, z powodzeniem stosowano u pacjentów dializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek.
Standardowo w przypadku leczenia dużymi dawkami melfalanu bez wykonania rezerwowego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) zwykle stosuje się zmniejszenie dawki o 50%.
U pacjentów z cięższymi zaburzeniami czynności nerek nie należy stosować dużych dawek melfalanu (powyżej 140 mg/m^2) bez wykonania rezerwowego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
W przypadku dużych dawek dożylnych melfalanu (100–240 mg/m^2 powierzchni ciała) konieczność zmniejszenia dawki zależy od stopnia zaburzenia czynności nerek, stosowania ponownej infuzji z krwiotwórczymi komórkami macierzystymi oraz potrzeb terapeutycznych. Melfalan we wstrzyknięciu w dawkach większych niż 140 mg/m^2 należy podawać wraz z wykonaniem rezerwowego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, a dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające.

Przygotowanie roztworu produktu PHELINUN

Nie należy stosować tego leku, jeśli widoczne są oznaki zepsucia.
Produkt PHELINUN należy przygotowywać w temperaturze poniżej 25°C, rozpuszczając liofilizowany proszek w 40 ml rozpuszczalnika i natychmiast energicznie wstrząsając aż do uzyskania klarownego roztworu bez widocznych cząstek stałych. Należy używać wyłącznie klarownego roztworu bez widocznych cząstek stałych.

Jeśli koncentrat nie jest wprowadzany do szybko podawanego roztworu infuzyjnego przez port do wstrzykiwań, to roztwór po rekonstytucji należy przed podaniem dodatkowo rozcieńczyć odpowiednią objętością roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu uzyskania końcowego stężenia w zakresie 0,45–4,0 mg/ml.
Koncentrat i roztwór produktu PHELINUN mają ograniczoną stabilność i należy je przygotować bezpośrednio przed użyciem. Maksymalny czas między rekonstytucją i rozcieńczeniem roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań a zakończeniem podawania infuzji wynosi 1,5 godziny.

Produkt PHELINUN jest niezgodny z roztworami do infuzji zawierającymi glukozę.

Zaleca się stosowanie wyłącznie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

W przypadku wystąpienia widocznego zmętnienia albo krystalizacji w roztworze po rekonstytucji lub rozcieńczeniu lek należy usunąć.

Sposób podawania

Produkt PHELINUN jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego.
W przypadku podawania produktu PHELINUN w infuzji do żył obwodowych istnieje ryzyko wynaczynienia. Wówczas należy natychmiast przerwać podawanie produktu i zastosować podanie przez cewnik centralny.

Zaleca się powolne wstrzykiwanie koncentratu (5 mg/ml) produktu PHELINUN do portu szybko podawanego roztworu infuzyjnego.

W celu uniknięcia wynaczynienia w przypadku podawania dużych dawek produktu PHELINUN, także w przypadku wykonania przeszczepienia, zaleca się podawanie po rozcieńczeniu przez cewnik centralny. Jeśli powolne wstrzyknięcie koncentratu (5 mg/ml) do szybko podawanego roztworu infuzyjnego jest nieodpowiednie, to produkt PHELINUN można podawać wolno po dalszym rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w worku infuzyjnym.
Po dalszym rozcieńczeniu w roztworze infuzyjnym produkt PHELINUN ma zmniejszoną stabilność, a szybkość jego rozkładu znacznie się zwiększa wraz ze wzrostem temperatury.
Zaleca się podawanie infuzji w temperaturze poniżej 25°C.

Usuwanie

Po upływie 1,5 godziny niezużyty roztwór należy usunąć zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi pracy z lekami cytotoksycznymi i ich usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi leków cytotoksycznych.