

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

PHELINUN 50 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát  
PHELINUN 200 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### PHELINUN 50 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka s práškom na infúzny koncentrát obsahuje 50 mg melfalánu (ako melfalán hydrochlorid).

Po rekonštitúcii s 10 ml rozpúšťadla je konečná koncentrácia roztoku 5 mg/ml.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Po rekonštitúcii obsahuje jedna injekčná liekovka 0,68 mmolu (15,63 mg) sodíka, 400 mg etanolu a 6,2 g propylénglykolu.

### PHELINUN 200 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka s práškom na infúzny koncentrát obsahuje 200 mg melfalánu (ako melfalán hydrochlorid).

Po rekonštitúcii so 40 ml rozpúšťadla je konečná koncentrácia roztoku 5 mg/ml.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Po rekonštitúcii obsahuje jedna injekčná liekovka 2,72 mmolu (62,52 mg) sodíka, 1,6 g etanolu a 24,9 g propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

Prášok: biely až bledožltý lyofilizovaný prášok alebo hrudka.

Rozpúšťadlo: číry bezfarebný tekutý roztok.

pH rekonštituovaného roztoku je 6,0 až 7,0 a osmolarita je 75 mOsmol/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Vysoká dávka lieku PHELINUN používaného samostatne alebo v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi a/alebo ožarovaním celého tela je indikovaná na liečbu:

- mnohopočetného myelómu,
- malígneho lymfómu (Hodgkinovho, non-Hodgkinovho lymfómu),
- akútnej lymfoblastickej a myeloblastickej leukémie,
- detského neuroblastómu,
- ovariálneho karcinómu,
- adenokarcinómu prsníka.

PHELINUN v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi je indikovaný ako kondicionálna liečba so zníženou intenzitou (RIC) pred alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (allo-HSCT) pri malígnych hematologických ochoreniach u dospelých.

PHELINUN v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi je indikovaný ako kondicionálny režim pred alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek pri hematologických ochoreniach v pediatrickej populácii ako:

- myeloablatívna kondicionálna liečba (MAC) v prípade malígnych hematologických ochorení,
- liečba RIC v prípade nemalígnych hematologických ochorení.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na podávanie lieku PHELINUN musí dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapeutických liekov a s kondicionálnou liečbou pred transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek.

### Tromboembolické komplikácie

Profylaxiu trombózy je potrebné podávať najmenej počas prvých 5 mesiacov liečby, najmä u pacientov, ktorí sú vystavení väčšiemu riziku trombózy. Rozhodnutie o prijatí antitrombotických profylaktických opatrení je potrebné prijať po dôkladnom posúdení základných rizík pre jednotlivého pacienta (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak by sa u pacienta vyskytli tromboembolické komplikácie, je potrebné liečbu prerušiť a začať štandardnú antikoagulačnú liečbu. Akonáhle je pacient stabilizovaný antikoagulačnou liečbou a komplikácie tromboembolickej príhody sú pod kontrolou, môže sa melfalan použiť v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom, alebo sa môže pokračovať v liečbe pôvodnou dávkou talidomidu a prednizónu alebo dexametazónu v závislosti od posúdenia prínosov a rizík. Počas liečby melfalanom musí pacient pokračovať v antikoagulačnej liečbe.

### Dávkovanie

#### Dospelí

*Mnohopočetný myelóm, malígny lymfóm (Hodgkinov, non-Hodgkinov lymfóm), akútna lymfoblastická a myeloblastická leukémia (ALL a AML), ovariálny karcinóm a adenokarcinóm prsníka pri vysokých dávkach*

Dávkovací režim je nasledovný: jedna dávka 100 až 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (približne 2,5 až 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti). Dávka sa môže rozdeliť rovnomerne počas 2 alebo 3 po sebe nasledujúcich dní. Po dávkach vyšších ako 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela je potrebná autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek.

*Malígne hematologické ochorenia pred alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek*

Odporúčaná dávka je 140 mg/m<sup>2</sup> ako jedna denná infúzia alebo 70 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.

#### Pediatrická populácia

*Akútna lymfoblastická a myeloblastická leukémia pri vysokých dávkach*

Dávkovací režim je nasledovný: jedna dávka 100 až 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (približne 2,5 až 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti). Dávka sa môže rozdeliť rovnomerne počas 2 alebo 3 po sebe nasledujúcich dní. Po dávkach vyšších ako 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela je potrebná autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek.

*Detský neuroblastóm*

Odporúčaná dávka na konsolidáciu odpovede získanej pri konvenčnej liečbe je jedna dávka od 100 mg/m<sup>2</sup> do 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (niekedy rozdelená rovnomerne počas 3 po sebe

nasledujúcich dní) spolu s autológnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek. Infúzia sa používa buď samotná, alebo v kombinácii s rádioterapiou a/alebo inými cytotoxickými liekmi.

#### *Hematologické ochorenia pred alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek*

Odporúčaná dávka je nasledovná:

- malígne hematologické ochorenia: 140 mg/m<sup>2</sup> ako jedna denná infúzia;
- nemalígne hematologické ochorenia: 140 mg/m<sup>2</sup> ako jedna denná infúzia alebo 70 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

Pre podávanie lieku PHELINUN starším osobám nie je odporúčané dávkovanie.

U starších ľudí sa však často používajú bežné dávky melfalánu.

Skúsenosti s používaním vysokých dávok melfalánu u starších pacientov sú obmedzené. Pred použitím vysokej dávky melfalánu u starších pacientov je preto potrebné zvážiť zabezpečenie adekvátneho stavu výkonnosti a funkcie orgánov.

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má upraviť dávkovanie (pozri časť 4.4).

Hoci je klírens melfalánu variabilný, pri poruche funkcie obličiek môže byť znížený.

Vysoká dávka melfalánu so záchranou hematopoetických kmeňových buniek sa úspešne použila aj u pacientov závislých od dialýzy so zlyhávaním obličiek v konečnom štádiu.

Pri vysokých intravenózných dávkach melfalánu (100 až 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) potreba zníženia dávky závisí od stupňa poruchy obličiek, od toho, či sú hematopoetické kmeňové bunky znovu infúzne aplikované, a od potreby liečby. Injekcia melfalánu sa nemá podávať bez záchrany hematopoetických kmeňových buniek v dávkach nad 140 mg/m<sup>2</sup>.

#### Spôsob podávania

PHELINUN je určený len na intravenózne použitie.

Pri podávaní lieku PHELINUN periférnou intravenóznou cestou bolo možné pozorovať riziko extravazácie. V prípade extravazácie je potrebné podávanie okamžite prerušiť a použiť centrálny venózný katéter.

Ak sa podáva vysoká dávka lieku PHELINUN s transplantáciou alebo bez nej, odporúča sa podanie v zriedenom stave centrálnym venóznym katétrom, aby sa zabránilo extravazácii.

Odporúča sa pomalé injikovanie lieku PHELINUN ako koncentrátu (5 mg/ml) do portu rýchlo tečúceho infúzneho roztoku.

Ak pomalé injikovanie koncentrátu (5 mg/ml) do rýchlo tečúceho infúzneho roztoku nie je vhodné, PHELINUN sa môže podávať ďalej zriedený injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) v pomaly tečúcom roztoku v infúznom vaku. Celkový čas od prípravy roztoku po skončenie infúzie by nemal presiahnuť 1 hodinu a 30 minút. Po ďalšom zriedení v infúznom roztoku má PHELINUN zníženú stabilitu a rýchlosť degradácie sa rýchlo zvyšuje so zvyšovaním teploty.

Odporúča sa nechať infúziu tiecť pri teplote do 25 °C.

##### *Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku*

Prípravu injekčných cytotoxických roztokov musia vykonávať kvalifikovaní zdravotnícki pracovníci so znalosťami o zaobchádzaní s alkylačnými činidlami za podmienok, ktoré zabezpečujú ochranu prostredia a bezpečnosť zdravotníckych pracovníkov.

PHELINUN sa má pripraviť na použitie v priestore vyhradenom na prípravu. Zdravotnícki pracovníci musia mať vhodné vybavenie vrátane odevov s dlhými rukávami, ochrany tváre, ochranných čiapok, ochranných okuliarov, sterilných jednorazových rukavíc, oblasti ochrany pracovnej plochy, nádob a vriec na zber odpadu. S každou rozbitou nádobou sa má zaobchádzať rovnako opatrne a má sa považovať za kontaminovaný odpad. S výlučkami a zvratkami treba zaobchádzať opatrne. Tehotné pracovníčky je potrebné upozorniť na to, aby sa vyhýbali manipulácii s liekom PHELINUN.

Ak PHELINUN náhodne zasiahne kožu, koža sa musí okamžite dôkladne umyť mydlom a vodou. V prípade náhodného kontaktu s očami alebo sliznicami ich dôkladne opláchnite vodou. Je potrebné zabrániť vdýchnutiu lieku.

Zvyšky lieku, ako aj všetky materiály, ktoré boli použité na rekonštitúciu a podanie, musia byť zlikvidované v súlade so štandardnými postupmi platnými pre cytotoxické lieky, s náležitým ohľadom na miestne požiadavky týkajúce sa likvidácie nebezpečného odpadu.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (iba pri liečbe pred HSCT) a dojčenie (pozri časť 4.6).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Melfalán môže spôsobiť lokálne poškodenie tkaniva. Ak by došlo k extravazácii, nemá sa podávať priamou injekciou do periférnej žily (pozri časť 4.2).

PHELINUN sa má používať opatrne u pacientov, ktorí nedávno podstúpili rádioterapiu alebo chemoterapiu z dôvodu zvýšenej toxicity pre kostnú dreň.

Venookluzívna choroba pečene je hlavnou komplikáciou, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby melfalánom.

U pacientov, ktorí predtým podstúpili rádioterapiu v trvaní minimálne troch alebo viacerých cyklov chemoterapie, alebo predchádzajúcu transplantáciu prekursorových buniek, môže byť zvýšené riziko (pozri časť 4.8).

#### Monitorovanie

Keďže melfalán je silná myelosupresívna látka, je nevyhnutné venovať osobitnú pozornosť monitorovaniu krvného obrazu, aby sa zabránilo možnosti nadmernej myelosupresie a riziku ireverzibilnej aplázie kostnej drene alebo nezvratného zlyhania kostnej drene.

Cytopénia sa môže po ukončení liečby naďalej znižovať. Pri prvých príznakoch abnormálne veľkého poklesu leukocytov alebo závažnej trombocytopénie je preto potrebné liečbu dočasne prerušiť.

Odporúča sa zabezpečiť u pacientov adekvátnu hydratáciu a nútenú diurézu a profylaktické podávanie antiinfekčných látok (proti baktériám, plesniam, vírusom). V prípade potreby je potrebné zväžiť podanie krvných produktov.

U pacientov užívajúcich vysoké dávky lieku PHELINUN sa odporúča sledovať celkový a renálny stav.

Výskyt hnačky, vracania a stomatitídy predstavuje toxicitu obmedzujúcu dávku u pacientov, ktorým sa podávajú vysoké intravenózne dávky lieku PHELINUN spolu s autológou transplantáciou kostnej drene. Zdá sa, že predchádzajúca liečba cyklofosfamidom znižuje závažnosť gastrointestinálneho poškodenia vyvolaného vysokou dávkou lieku PHELINUN a ďalšie podrobnosti sú uvedené v literatúre.

#### Mutagenita

Melfalán je mutagénny u zvierat a u pacientov liečených týmto liekom sa pozorovali chromozómové aberácie.

#### Karcinogenita

*Akútna myeloblastická leukémia (AML) a myelodysplastické syndrómy.*

Uvádza sa, že melfalán je leukemogénny (akútna leukémia a myelodysplastické syndrómy). Boli hlásené prípady akútnej leukémie, ktoré sa vyskytujú po liečbe melfalánom pri chorobách, ako sú amyloid, malígný melanóm, mnohopočetný myelóm, makroglobulinémia, syndróm studeného aglutinínu a ovariálny karcinóm.

Pri zvažovaní použitia melfalánu musí byť leukemogénne riziko vyvážené možným terapeutickým prínosom, najmä ak sa používa v kombinácii s talidomidom alebo lenalidomidom a prednizónom, pretože sa stanovilo, že tieto kombinácie zvyšujú leukemogénne riziko. Pred liečbou, počas liečby a po liečbe musí lekár vyšetriť pacientov pomocou zvyčajných kontrol na včasné zistenie rakoviny a v prípade potreby začať liečbu.

#### *Solidne nádory*

Použitie alkylačných činidiel bolo spojené so vznikom sekundárnej malignity (SPM). Najmä ak sa melfalán používa v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom, a v menšej miere v kombinácii s talidomidom a prednizónom, súvisí to so zvýšenou pravdepodobnosťou solídnej SPM u starších pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom.

#### Tromboembolické komplikácie

Použitie melfalánu v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo talidomidom alebo dexametazónom je spojené so zvýšeným rizikom tromboembolických komplikácií.

Najmä u pacientov so zvýšenými rizikovými faktormi pre trombózu je potrebné vziať do úvahy antitrombotické profylaktické opatrenia (pozri časti 4.2 a 4.8).

#### Porucha funkcie obličiek

Keďže pacienti s poruchou funkcie obličiek môžu mať výraznú supresiu kostnej drene, týchto pacientov je potrebné pozorne sledovať.

Klírens melfalánu môže byť znížený u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí môžu mať aj supresiu uremickej drene. Môže byť preto potrebné zníženie dávky a týchto pacientov je potrebné pozorne kontrolovať (pozri časti 4.2 a 4.8).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť melfalánu, po ktorom nasledovala alogénna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek u detí mladších ako 2 roky s AML neboli stanovené, pretože údaje o bezpečnosti a celkovom prežívaní (OS) nie sú pre túto vekovú kategóriu uvádzané osobitne (pozri časti 4.8 a 5.1).

Bezpečnosť a účinnosť melfalánu ako súčasť kondicionačného režimu pred alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek u detí mladších ako 2 roky s ALL neboli stanovené.

Melfalán sa nemá používať u dospelých vo veku nad 12 rokov s AML ako kondicionačná liečba, po ktorej nasleduje alogénna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek vzhľadom na zvýšenú mieru úmrtnosti spojenú s transplantáciou (pozri časť 5.1).

#### Etanol

##### PHELINUN 50 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

Tento liek obsahuje 0,4 g etanolu (alkohol) v každej injekčnej liekovke s rozpúšťadlom, čo zodpovedá 42 mg/ml (0,42 % m/V). Množstvo v 10 ml tohto lieku zodpovedá 10 ml piva alebo 4 ml vína.

##### PHELINUN 200 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

Tento liek obsahuje 1,6 g etanolu (alkohol) v každej injekčnej liekovke s rozpúšťadlom, čo zodpovedá 42 mg/ml (0,42 % m/V). Množstvo v 40 ml tohto lieku zodpovedá 40 ml piva alebo 17 ml vína.

Na porovnanie: u dospelého, ktorý vypil pohár vína alebo 500 ml piva, bude koncentrácia alkoholu v krvi pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi propylénglykol alebo etanol môže viesť k akumulácii etanolu a vyvolaniu nežiaducich účinkov, najmä u mladších detí s nízkou alebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

#### *Dospelí*

Dávka 200 mg/m<sup>2</sup> tohto lieku podávaná dospelému človeku s hmotnosťou 70 kg by viedla k expozícii 40 mg/kg etanolu, čo môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi o približne 6,67 mg/100 ml. Je nepravdepodobné, že množstvo alkoholu v tomto lieku bude mať vplyv na dospelých.

#### *Deti a dospievajúci*

Dávka 240 mg/m<sup>2</sup> tohto lieku podávaná dieťaťu vo veku 8 rokov a s hmotnosťou 30 kg by viedla k expozícii 76,8 mg/kg etanolu, čo môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi o približne 12,8 mg/100 ml.

Dávka 240 mg/m<sup>2</sup> tohto lieku podaná dospievajúcemu vo veku 12 rokov a s hmotnosťou 40 kg by viedla k expozícii 110 mg/kg etanolu, čo môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi o približne 18,3 mg/100 ml.

Je pravdepodobné, že alkohol v tomto lieku bude mať vplyv na deti. Medzi tieto účinky patrí ospalosť a zmeny v správaní. Môže mať tiež vplyv na schopnosť koncentrovať sa a zúčastňovať sa fyzických aktivít.

Je potrebné to vziať do úvahy v prípade detí, dospievajúcich a vysokorizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo s epilepsiou.

#### Propylénglykol

##### PHELINUN 50 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

Tento liek obsahuje 6,2 g propylénglykolu v každých 10 mg rozpúšťadla, čo zodpovedá 0,62 g/ml.

##### PHELINUN 200 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

Tento liek obsahuje 24,9 g propylénglykolu v každých 40 ml rozpúšťadla, čo zodpovedá 0,62 g/ml.

Súbežné podávanie s akýmkoľvek substrátom pre alkoholdehydrogenázu, ako je napríklad etanol, môže u detí mladších ako 5 rokov vyvolať závažné nežiaduce účinky.

Hoci sa na zvieratách a u ľudí nepreukázalo, že propylénglykol spôsobuje reprodukčnú a vývinovú toxicitu, môže sa dostať k plodu a bol prítomný v mlieku. Podávanie propylénglykolu tehotným alebo dojčiacim pacientkam sa preto musí zvážiť individuálne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene vyžadujú lekárske sledovanie, pretože boli hlásené rôzne nežiaduce udalosti pripisované propylénglykolu, ako napríklad renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne renálne zlyhanie a dysfunkcia pečene.

Pri vysokých dávkach alebo dlhodobom používaní propylénglykolu boli hlásené rôzne nežiaduce udalosti, ako sú hyperosmolarita, laktátová acidóza, renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne zlyhanie obličiek, kardiotoxicita (arytmia, hypotenzia), poruchy centrálného nervového systému (depresia, kóma, záchvaty), respiračná depresia, dyspnoe, dysfunkcia pečene, hemolytická reakcia (intravaskulárna hemolýza) a hemoglobínúria alebo multisystémová orgánová dysfunkcia.

Nežiaduce udalosti zvyčajne vymiznú po vysadení propylénglykolu a v závažnejších prípadoch po hemodialýze.

Vyžaduje sa lekárske sledovanie.

#### Sodík

##### PHELINUN 50 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

##### PHELINUN 200 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

Tento liek obsahuje 62,52 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### Kyselina nalidixová

Intravenózne podávanie vysokej dávky lieku PHELINUN spolu s kyselinou nalidixovou deťom spôsobilo hemoragickú enterokolitídu so smrteľným následkom.

##### Busulfán

Pre režim busulfán-melfalán sa uvádza, že podávanie melfalánu menej ako 24 hodín po poslednom perorálnom podaní busulfánu môže v pediatrickej populácii ovplyvniť vývoj toxicít.

##### Cyklosporín

U pacientov po transplantácii kostnej drene, ktorí boli vopred intravenózne kondicionovaní vysokými dávkami melfalánu a následne dostávali cyklosporín na prevenciu choroby štetu proti hostiteľovi, bola opísaná porucha funkcie obličiek.

##### Oslabené živé vakcíny

Bolo opísané riziko celkového ochorenia, ktoré sa môže skončiť smrťou. Toto riziko je zvýšené u pacientov, ktorí sú už imunosuprimovaní základným ochorením. Ak takáto vakcína existuje (poliomyelitída), majú sa použiť inaktivované vakcíny.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Je potrebné, aby pacienti a pacientky, ktorí dostávajú melfalán, až do šiestich mesiacov po ukončení liečby používali účinné a spoľahlivé metódy antikoncepcie, tak ako pri každej cytotoxickej liečbe.

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití melfalánu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Riziko pre človeka nie je známe, ale vzhľadom na mutagénne vlastnosti a štrukturálnu podobnosť melfalánu so známymi teratogénnymi zlúčeninami je možné, že melfalán môže u potomkov liečených pacientov vyvolať vrodené malformácie.

Keď je to možné, počas gravidity je potrebné vyhnúť sa použitiu melfalánu ako protirakovinovej liečby, najmä počas prvého trimestra. V každom prípade je potrebné vyhodnotiť prínos liečby prevyšujúci potenciálne riziko pre plod.

Transplantácia hematopoetických kmeňových buniek u gravidných žien je kontraindikovaná. Preto je melfalán počas tehotenstva pre túto indikáciu kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa melfalán alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Melfalán je pre svoje mutagénne vlastnosti počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

##### Fertilita

Melfalán spôsobuje potlačenie funkcie vaječníkov u žien pred menopauzou, čo vedie u významného počtu pacientok k amenorei.

Zo štúdií na zvieratách existujú dôkazy, že melfalán môže mať nežiaduci účinok na spermatogénu (pozri časť 5.3). Preto je možné, že melfalán môže u mužov spôsobiť dočasnú alebo trvalú sterilitu. Pred liečbou sa odporúča kryokonzervácia spermií.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**



Melfalán má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je pravdepodobné, že túto schopnosť môžu ovplyvniť určité nežiaduce reakcie na melfalán, ako je nevoľnosť a vracanie. Tento liek obsahuje aj alkohol, ktorý pravdepodobne ovplyvní deti a dospelých (pozri časť 4.4).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli hematologické a gastrointestinálne toxicity a poruchy imunitného systému, ktoré sa považujú za očakávané následky myelosupresie. Ako hlavné príčiny morbidít a mortalít v podmienkach alogénnej transplantácie hematopoetických kmeňových buniek boli hlásené infekcie, akútna a chronická choroba štetu proti hostiteľovi (GvHD). Bolo tiež často hlásené zlyhanie kostnej drene, stomatitída, zápal sliznice, gastrointestinálna hemorágia, hnačka, nevoľnosť, vracanie, amenorea, poruchy vaječníkov a predčasná menopauza.

##### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie na liek opísané v tejto časti boli identifikované na základe informácií uvedených v iných liekoch obsahujúcich melfalán, výskumu publikovanej literatúry a európskej databázy EudraVigilance, pokiaľ ide o používanie melfalánu ako súčasť kombinovaných režimov v podmienkach alogénnej transplantácie hematopoetických kmeňových buniek. S výnimkou Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy identifikovanej iba u jedného pacienta boli nežiaduce reakcie na liek hlásené u najmenej dvoch pacientov a sú zaznamenané v nasledujúcej tabuľke.

Frekvencie sú opísané ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie na liek</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	časté	infekcia
	menej časté	septický šok
<b>Benígne a maligne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	menej časté	sekundárna malignita, sekundárna akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	veľmi časté	myelosupresia vedúca k neutropénii, trombocytopénii a anémii
	menej časté	trombotická mikroangiopatia
	zriedkavé	hemolytická anémia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	veľmi časté	akútna choroba štetu proti hostiteľovi, chronická choroba štetu proti hostiteľovi
	zriedkavé	precitlivosť (urtikária, edém, kožné vyrážky a anafylaktický šok)
	neznáme	hemofagocytická lymfohistiocytóza
<b>Poruchy nervového systému</b>	menej časté	intrakraniálna hemorágia
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	zriedkavé	zástava srdca
	neznáme	zlyhanie srdca, kardiomyopatia, perikardiálna efúzia
<b>Poruchy ciev</b>	neznáme	hemorágia, hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie na liek</b>
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	menej časté	intersticiálne ochorenie pľúc, pľúcna fibróza, syndróm idiopatickej pneumónie, pľúcna hemorágia, zlyhanie dýchania, syndróm akútnej respiračnej tiesne, pneumonitída
	neznáme	pľúcna hypertenzia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	časté	hnačka, nevoľnosť, vracanie, stomatitída, gastrointestinálna hemorágia
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	menej časté	hepatotoxicita, venookluzívne ochorenie pečene
	zriedkavé	abnormálny test funkcie pečene, žltáčka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	veľmi časté	alopécia po vysokej dávke
	časté	alopécia po bežnej dávke
	menej časté	makulopapulárna vyrážka, alopecia
	zriedkavé	pruritus
	neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	menej časté	akútne poškodenie obličiek, zlyhanie obličiek
	neznáme	hemoragická cystitída, nefrotický syndróm
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	časté	amenorea, zlyhanie vaječníc, porucha vaječníc, predčasná menopauza, azoospermia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	časté	zápal sliznice, syndróm multiorgánovej dysfunkcie, pyrexia
	menej časté	pocit horúčavy, parestézia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	neznáme	zvýšená hladina kreatinínu v krvi

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie a GvHD, aj keď priamo nesúviseli s melfalánom, boli hlavnými príčinami morbidít a mortality, najmä v podmienkach alogénnej transplantácie.

#### Infekcie a nákazy

Všetci pacienti v cieľovej populácii majú riziko infekcií spôsobených stavom imunodeficiencie. Myelosupresia a imunosupresívne účinky vyvolané melfalánom môžu uľahčiť rozvoj infekcií, ktoré môžu mať pri najťažších prejavoch fatálne následky. Môže byť užitočné prijať profylaktické opatrenia, ako je podávanie protiinfekčných látok.

#### Choroba štepu proti hostiteľovi

GvHD je v podmienkach alogénnej HSCT veľmi častá komplikácia. Až u 60 % pacientov sa rozvinie akútna a/alebo chronická GvHD. Závažnosť GvHD môže byť mierna až smrteľná pri najťažších prejavoch ochorenia.

Výskytu GvHD je možné zabrániť po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek použitím imunosupresívnej liečby ako profylaxie.

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Na základe identifikovaných správ o bezpečnosti v literatúre sa zdá, že pediatrická populácia je náchylnejšia na vznik respiračných komplikácií než dospelí. Vyšší výskyt smrteľných respiračných komplikácií bol hlásený najmä u dojčiat mladších ako 2 roky než u detí a dospelievajúcich.

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Na základe identifikovaných správ o bezpečnosti v literatúre sa zdá, že pediatrická populácia je náchylnejšia na vznik gastrointestinálnych komplikácií.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

### **4.9 Predávkovanie**

#### Prejavy a príznaky

Najpravdepodobnejšími prejavmi akútneho intravenózneho predávkovania sú gastrointestinálne účinky vrátane nevoľnosti a vracania. Môže dôjsť aj k poškodeniu gastrointestinálnej sliznice. Po intravenóznom predávkovaní bola hlásená hnačka, niekedy hemoragická. Hlavným toxickým účinkom je supresia kostnej drene, ktorá vedie k anémii, neutropénii a trombocytopénii.

#### Liečba

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. Je potrebné pozorne sledovať krvný obraz najmenej štyri týždne po predávkovaní až do potvrdenia zotavenia.

Liečba má byť symptomatická: transfúzia krvi, antibiotická liečba, v prípade potreby hematopoetické rastové faktory.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká a imunomodulátory, cytostatiká, alkylačné látky, analógy horčičného dusíka, ATC kód: L01AA03.

#### Mechanizmus účinku

Melfalán je bifunkčné alkylačné činidlo, ktoré zabraňuje separácii a replikácii DNA. Vytváranie uhlíkových medziproduktov z každej z dvoch bis-2-chlóretylových skupín umožňuje alkyláciu prostredníctvom kovalentnej väzby so 7-dusíkom guanínu na DNA a krížové naviazanie dvoch vlákien DNA, čo zabráni replikácii buniek.

#### Klinická bezpečnosť a účinnosť

Dokumentácia o bezpečnosti a účinnosti lieku PHELINUN v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi pochádza z prehľadu literatúry. Štúdie celkovo uvádzajú výsledky účinnosti pre 3 096 pacientov, z ktorých 607 pochádzalo zo štúdií uvádzajúcich výsledky iba u pediatrickej populácie (mladšej ako 18 rokov). Parametrami v týchto štúdiách boli celkové prežívanie (OS), prežívanie bez ochorenia (DFS), prežívanie bez udalostí (EFS) a mortalita bez relapsu (NRM). Výsledky publikovaných klinických štúdií podporujúce účinnosť melfalánu sú zhrnuté nižšie a rozdelené na dospelých a pediatrickú populáciu.

#### Dospelí

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

V tejto retrospektívnej štúdií, ktorú uskutočnila pracovná skupina pre akútnu leukémiu Európskej skupiny pre transplantácie krvi a kostnej drene, sa porovnávali výsledky kohorty 394 pacientov s AML, ktorí dostali súrodeneckú HSCT po podaní fludarabínu-busulfánu (n = 218) alebo fludarabínu-melfalánu (n = 176). Dávka busulfánu bola v rozmedzí od 7,1 do 8,9 mg/kg (perorálne) alebo od 6,0 do 6,9 mg/kg (intravenózne); dávka melfalánu sa pohybovala v rozmedzí od 130 do 150 mg/m<sup>2</sup>. Obe sú považované za kondicionačnú liečbu so zníženou intenzitou (RIC).

U pacientov s AML (FM 20 %, FB 30 %; p = 0,007) došlo po 2 rokoch k štatisticky významnému zníženiu rizika relapsu pre fludarabín-melfalán (FM) oproti fludarabínu-busulfánu (FB), čo sa potvrdilo v multivariantnej analýze (HR 0,5, 95 % IS 0,3 – 0,8, p = 0,01).

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

V tejto retrospektívnej štúdií uskutočnenej v Japonsku sa porovnávali výsledky transplantácie u pacientov vo veku 50 rokov alebo starších s AML, ALL alebo MDS po podaní fludarabínu s melfalánom (140 mg/m<sup>2</sup> i.v.) (FM, n = 423), fludarabínu s prechodnými dávkami busulfánu (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n = 463) a fludarabínu s vyššími dávkami busulfánu (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n = 721). FM a FB2 sa považujú za režimy RIC a FB4 sa považuje za režim MAC. U pacientov s AML/ALL/MDS (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; p = 0,0027) došlo po 3 rokoch k štatisticky významnému zníženiu rizika relapsu pre fludarabín-melfalán oproti prechodnej dávke (FB2) fludarabínu-busulfánu, čo sa potvrdilo v multivariantnej analýze (HR 0,56, 95 % IS 0,42 – 0,74, p < 0,001).

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

V tejto prípadovej kontrolnej štúdií vykonanej v Južnej Kórei u vysoko rizikových pacientov s ALL v prvej alebo druhej úplnej remisii sa porovnávali výsledky po RIC (melfalán 140 mg/m<sup>2</sup> a fludarabín 150 mg/m<sup>2</sup>; n = 60) alebo MAC (TBI 13,2 Gy + cyklofosfamid 120 mg/kg; n = 120) alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek. Miera OS po 5 rokoch pre fludarabín-melfalán bola 54,5 %. Nezistil sa štatisticky významný rozdiel v miere OS po 5 rokoch pre fludarabín-melfalán oproti TBI-cyklofosfamidu u vysokorizikových pacientov s ALL napriek tomu, že pacienti s RIC boli starší alebo mali viac komorbidít, a preto neboli vhodní na kondicionačnú myeloablatívnu liečbu.

#### Pediatrická populácia

##### *Malígne hematologické ochorenia*

V troch retrospektívnych štúdiách sa preukázala bezpečnosť a účinnosť lieku PHELINUN v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi pred alogénnou HPCT v pediatrickej populácii s malígnymi hematologickými ochoreniami vrátane AML a MDS.

#### *Lucchini et al. 2017*

V tejto retrospektívnej štúdií, ktorú uskutočnila pracovná skupina pre akútnu leukémiu Európskej skupiny pre transplantácie krvi a kostnej drene, sa porovnávali výsledky u detí vo veku > 2 až < 18 rokov, ktoré podstúpili prvú alogénnu HSCT od zodpovedajúceho súrodenca alebo nepríbuzného darcu pre AML v CR1 buď po podaní busulfánu-cyklofosfamidamidu-melfalánu (140 mg/m<sup>2</sup>) (n = 133), busulfánu-cyklofosfamidu (n = 389) alebo TBI-cyklofosfamidu (n = 109). Všetky režimy sa považujú za MAC.

Došlo k štatisticky významnému zníženiu miery relapsu po 5 rokoch pre busulfán-cyklofosfamid-melfalán (BuCyMel) v porovnaní s TBI-cyklofosfamidom (TBICy) a busulfánom-cyklofosfamidom (BuCy): (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %; p < 0,01), čo sa potvrdilo v multivariantnej analýze (OR 0,44, 95 % IS 0,25 – 0,80; p < 0,01).

Miera OS a miera NRM po 5 rokoch pre režim BuCyMel bola 76,6 %, respektíve 10,8 %, pričom v multivariantnej analýze sa nepozorovali po 5 rokoch štatisticky významné rozdiely medzi skupinami v miere OS ani NRM.

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

V tejto retrospektívnej štúdií, ktorú uskutočnila skupina AIEOP, sa analyzovali výsledky 143 detí vrátane 39 pacientov vo veku od 0 do 1 roka a 17 pacientov vo veku od 1 do 2 rokov, ktorým bola na konsolidáciu remisie po dosiahnutí CR1 pri AML vykonaná alogénnu HSCT. Kondicionačný režim pozostával z busulfánu, cyklofosfamidu a melfalánu (140 mg/m<sup>2</sup>).

V analýze podskupín rôznych vekových kategórií (< 1 rok, 1 – 2 roky, 2 – 10 rokov, > 10 rokov) sa nepozoroval štatisticky významný rozdiel v prežívaní bez ochorenia po 8 rokoch. Analýza súvislosti veku a parametrov OS a TRM nebola uvedená.

*Strahm et al., 2011*

V tejto retrospektívnej štúdií, ktorú uskutočnila Európska pracovná skupina pre MDS v detstve, sa analyzovalo 97 detí s MDS liečených alogénnou HSCT po indukcii s BuCyMel (jedna dávka melfalánu 140 mg/m<sup>2</sup>). Po 5 rokoch bola miera OS 63 %, miera EFS bola 59 % a miera relapsu bola 21 %.

Štúdiá, ktorú uskutočnili Lucchini et al., 2017, nezahŕňala deti mladšie ako dva roky a štúdiá, ktorú uskutočnili Locatelli et al., 2015, neuvádzala OS, údaje o bezpečnosti a TRM osobitne pre túto vekovú kategóriu. Ďalej v štúdií, ktorú uskutočnili Sauer et al., 2019, v ktorej sa hodnotil režim BuCyMel u detí s AML, TRM korelovala s vekom v miere 9 % u detí mladších ako 12 rokov a v miere 31 % u starších detí a dospelých. Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku < 2 roky s AML preto neboli stanovené a melfalán sa nemá používať u detí s AML > 12 rokov (pozri časť 4.4).

*Nemalígne hematologické ochorenia*

V desiatich štúdiách sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť lieku PHELINUN v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi pred alogénnou HSCT celkovo u 504 pacientov vrátane pediatrickej populácie (vekové rozpätie 2 mesiace – 18 rokov) s nemalígnymi hematologickými ochoreniami vrátane talasémie, kosáčikovitej anémie, hemofagocytickej lymfohistiocytózy (HLH) a lymfoproliferatívneho ochorenia spojeného s X, kombinovanej imunodeficiencie a bežnej variabilnej imunodeficiencie, závažnej kombinovanej imunodeficiencie (SCID), porúch kostnej drene iných ako Fanconioho anémia a metabolických porúch.

Vo väčšine štúdií sa používal pre alemtuzumab, fludarabín a melfalán 140 mg/m<sup>2</sup> režim RIC. Najrozsiahlejšiu štúdiu uskutočnili Marsh et al. 2015.

*Marsh et al. 2015*

V tejto retrospektívnej štúdií alogénnej HSCT pri nemalígných hematologických ochoreniach dostávalo 210 detí režim RIC pre alemtuzumab, fludarabín a melfalán 140 mg/m<sup>2</sup>. OS hlásené po 1 roku bolo 78 % a po 3 rokoch bolo 69 %. Trojročné EFS bolo 84 % u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu s HLA-zodpovedajúcim darcom, v porovnaní so 64 %, 57 % a 14 % u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu so zodpovedajúcim nepríbuzným darcom, s darcom s 1 nezhodnou alelou alebo s darcom s 2 nezhodnými alelami (P < 0,001). Päť % pacientov vyžadovalo retransplantáciu z dôvodu straty štepu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Absorpcia perorálneho melfalánu je vysoko variabilná, pokiaľ ide o čas do prvého objavenia sa lieku v plazme aj maximálnu plazmatickú koncentráciu.

V štúdiách absolútnej biologickej dostupnosti melfalánu sa priemerná absolútna biologická dostupnosť pohybovala v rozsahu od 56 % do 85 %.

Môže sa použiť intravenózne podanie, aby sa zabránilo variabilite absorpcie spojenej s myeloablatívnou liečbou.

### Distribúcia

Melfalán sa distribuuje vo väčšine tkanív tela. V strednej miere sa viaže na plazmatické proteíny s hlásenou väzbou v rozmedzí od 69 % do 78 %. Existujú dôkazy, že väzba na proteíny je lineárna v rozmedzí plazmatických koncentrácií, ktoré sa zvyčajne dosahujú pri liečbe štandardnými dávkami, ale že väzba sa môže stať závislou od koncentrácie pri koncentráciách pozorovaných pri liečbe vysokými dávkami. Hlavným väzbovým proteínom je sérový albumín, ktorý predstavuje asi 55 % až 60 % väzby a 20 % sa viaže na  $\alpha$ 1-kyslý glykoproteín. Väzbové štúdie melfalánu navyše odhalili existenciu ireverzibilnej zložky pripísateľnej alkylačnej reakcii s plazmatickými proteínmi.

U 28 pacientov s rôznymi malignitami, ktorým boli podané dávky od 70 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela ako infúzia v trvaní 2 až 20 minút, boli priemerné distribučné objemy v rovnovážnom stave 40,2 ± 18,3 litra a centrálny kompartment 18,2 ± 11,7 litra.

Melfalán vykazuje obmedzený prienik cez hematoencefalickú bariéru. Niekoľko výskumníkov odobralo vzorku mozgovomiechového moku a nezistil sa žiadny merateľný liek. V štúdií s jednou vysokou dávkou u detí sa pozorovali nízke koncentrácie mozgovomiechového moku (~ 10 % koncentrácie v plazme).

#### Biotransformácia

Najdôležitejšou metabolickou cestou u ľudí je chemická hydrolyza melfalánu na monohydroxymelfalán a dihydroxymelfalán. Tieto metabolity sú neaktívne.

Z *in vivo* a *in vitro* údajov vyplýva, že hlavným ukazovateľom polčasu lieku u človeka je skôr spontánna degradácia ako enzymatický metabolizmus.

#### Eliminácia

U 15 detí a 11 dospelých s nútenou diurézou, ktorým bola intravenózne podaná vysoká dávka melfalánu (140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela), sa zistil priemerný začiatkový a konečný polčas 6,5 ± 3,6 min., respektíve 41,4 ± 16,5 min. Priemerný začiatkový a terminálny polčas 8,8 ± 6,6 min., respektíve 73,1 ± 45,9 min., sa zaznamenali u 28 pacientov s rôznymi malignitami, ktorým boli podané dávky od 70 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela ako infúzie v trvaní 2 až 20 minút. Priemerný klírens bol 564,6 ± 159,1 ml/min.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Porucha funkcie obličiek

Klírens melfalánu môže byť pri poruche funkcie obličiek znížený (pozri časti 4.2 a 4.4).

##### Starší pacienti

Medzi vekom a klírensom melfalánu alebo terminálnym polčasom eliminácie melfalánu sa nepreukázala žiadna korelácia (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Mutagenita

Melfalán bol mutagénny u baktérie *Salmonella typhimurium*. Melfalán spôsoboval chromozómové aberácie *in vitro* (cicavčie bunky) a *in vivo* (hlodavce).

Klinické informácie o potenciálnej toxicite melfalánu sú uvedené v častiach 4.4 a 4.6.

#### Karcinogenita

Uvádza sa, že melfalán, podobne ako iné alkylačné látky, je leukemogénny. Boli hlásené prípady akútnej leukémie, ktoré sa vyskytujú po liečbe melfalánom pri chorobách, ako sú amyloid, malígny melanóm, mnohopočetný myelóm, makroglobulinémia, syndróm studeného aglutinínu a ovariálny karcinóm.

Potenciálny terapeutický prínos pri zvažovaní použitia melfalánu sa musí porovnať s možným rizikom.

#### Reprodukčná toxicita a fertilita

V štúdiách reprodukčnej toxicity bol melfalán teratogénny u potkanov po expozícii jednej dávke. V štúdiách reprodukčnej toxicity bol melfalán po opakovanej dávke toxický pre matku a spôsoboval vrodené malformácie.

Jedna dávka melfalánu u samcov myši vyvolala cytotoxicitu a chromozomálne aberácie v spermatických bunkách. U samic myši sa pozorovalo zníženie počtu mláďat vo vrhu. Po zotavení sa tiež časom znížil počet mláďat vo vrhu, čo súviselo so zníženým počtom folikulov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Prášok

kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
povidón

#### Rozpúšťadlo

voda na injekcie  
propylénglykol  
etanol  
citrónan sodný

### **6.2 Inkompatibility**

PHELINUN nie je kompatibilný s infúznymi roztokmi obsahujúcimi glukózu. Odporúča sa použiť iba injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### PHELINUN 50 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

*Neotvorená injekčná liekovka*  
3 roky.

#### PHELINUN 200 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

*Neotvorená injekčná liekovka*  
3 roky.

#### Po rekonštitúcii a riedení

Po rekonštitúcii a zriedení je preukázaná chemická a fyzikálna stabilita 1 hodinu a 30 minút pri teplote 25 °C. Celkový čas od rekonštitúcie a zriedenia do ukončenia infúzie preto nemá prekročiť 1 hodinu a 30 minút.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po rekonštitúcii. Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku pred použitím zodpovedá používateľ.

Rekonštituovaný roztok sa nemá uchovávať v chladničke, pretože by to spôsobilo vyzrážanie.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neuchovávajú sa v chladničke.

Injekčné liekovky uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### Prášok

Injekčná liekovka zo skla typu I uzavretá potiahnutou chlórbutylovou gumenou zátkou a utesnená hliníkovým vyklápacím viečkom.

### Rozpúšťadlo

Injekčná liekovka zo skla typu I uzavretá potiahnutou chlórbutylovou gumenou zátkou a utesnená hliníkovým vyklápacím viečkom.

Veľkosť balenia: jedna injekčná liekovka obsahujúca 50 mg alebo 200 mg melfalánu a jedna injekčná liekovka obsahujúca 10 ml alebo 40 ml rozpúšťadla.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### Príprava roztoku lieku PHELINUN

Prášok sa má rekonštituovať okamžite po otvorení injekčnej liekovky.

PHELINUN sa má pripravovať pri teplote do 25 °C rekonštitúciou lyofilizovaného prášku v 10 ml alebo 40 ml rozpúšťadla a okamžitým silným pretrepávaním, kým sa nezíska číry roztok bez viditeľných častíc. Použiť sa má len číry roztok bez častíc.

Pokiaľ sa koncentrát nepodáva do rýchlo tečúceho infúzneho roztoku prostredníctvom injekčného portu, rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním ďalej zriediť príslušným objemom injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa získala konečná koncentrácia 0,45 až 4,0 mg/ml.

Koncentrát a roztok lieku PHELINUN majú obmedzenú stabilitu a majú sa pripravovať bezprostredne pred použitím.

Maximálny čas medzi rekonštitúciou a riedením roztoku v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a koncom infúzie je 1 hodina 30 minút.

### Zaobchádzanie a likvidácia

Zdravotnícki pracovníci alebo zdravotnícky personál musia dodržiavať postupy bezpečného zaobchádzania s cytostatikami a ich likvidácie, ktoré musia zodpovedať súčasným odporúčaniam pre cytotoxické lieky (pozri časť 4.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE



Dátum prvej registrácie: 16. novembra 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

### 1. NÁZOV LIEKU

PHELINUN 50 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

melfalán

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 50 mg melfalánu (ako melfalán hydrochlorid)

Po rekonštitúcii s 10 ml rozpúšťadla je konečná koncentrácia roztoku 5 mg/ml.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Prášok: kyselina chlorovodíková a povidón

Rozpúšťadlo: voda na injekcie, propylénglykol, etanol a citrónan sodný. **Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.**

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s 50 mg prášku

1 injekčná liekovka s 10 ml rozpúšťadla

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii/zriedení: liek sa má použiť okamžite.

**Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.**

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v chladničke.

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1487/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka s práškom**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

PHELINUN 50 mg prášok na infúzny koncentrát

melfalán

Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

50 mg

**6. INÉ**

Cytotoxické

ADIENNE S.r.l. S.U.



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka s rozpúšťadlom**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Rozpúšťadlo pre PHELINUN 50 mg

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Len na účel rozpúšťania.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

10 ml

**6. INÉ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

### 1. NÁZOV LIEKU

PHELINUN 200 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

melfalán

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 200 mg melfalánu (ako melfalán hydrochlorid)

Po rekonštitúcii so 40 ml rozpúšťadla je konečná koncentrácia roztoku 5 mg/ml.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Prášok: kyselina chlorovodíková a povidón

Rozpúšťadlo: voda na injekcie, propylénglykol, etanol a citrónan sodný. **Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.**

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s 200 mg prášku

1 injekčná liekovka so 40 ml rozpúšťadla

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii/zriedení: liek sa má použiť okamžite.

**Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.**

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v chladničke.

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1487/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

### Injekčná liekovka s práškom

#### 1. NÁZOV LIEKU

PHELINUN 200 mg prášok na infúzny koncentrát

melfalán

Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 200 mg melfalánu (ako melfalán hydrochlorid)

Po rekonštitúcii so 40 ml rozpúšťadla je konečná koncentrácia roztoku 5 mg/ml.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina chlorovodíková a povidón. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s 200 mg prášku

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po rekonštitúcii/zriedení: liek sa má použiť okamžite.

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v chladničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1487/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka s rozpúšťadlom**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Rozpúšťadlo pre PHELINUN 200 mg

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Len na účel rozpúšťania.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

40 ml

**6. INÉ**

ADIENNE S.r.l. S.U.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### **PHELINUN 50 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát melfalán**

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je PHELINUN a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný PHELINUN
3. Ako používať PHELINUN
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PHELINUN
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je PHELINUN a na čo sa používa**

PHELINUN obsahuje liečivo nazývané melfalán, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných cytotoxiká (tiež nazývané chemoterapia) a účinkuje tak, že znižuje počet určitých buniek.

PHELINUN sa môže používať samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi alebo s ožarovaním celého tela na liečbu:

- rôznych druhov rakoviny kostnej drene: mnohopočetný myelóm, akútna lymfoblastická leukémia (tiež nazývaná akútna lymfocytová leukémia ALL) a akútna myeloblastická leukémia (AML),
- malígneho lymfómu (Hodgkinovho lymfómu a non-Hodgkinovho lymfómu) – rakoviny, ktorá postihuje niektoré typy bielych krviniek nazývaných lymfocyty (bunky, ktoré bojujú proti infekciám),
- neuroblastómu, typu rakoviny, ktorá rastie z abnormálnych nervových buniek v tele,
- pokročilej rakoviny vaječníkov,
- pokročilej rakoviny prsníka.

PHELINUN sa používa aj v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi ako prípravný liek pred transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek na liečbu rakoviny krvi u dospelých a rakoviny a nerakovinových porúch krvi v pediatrickej populácii.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek PHELINUN**

Ak máte akékoľvek pochybnosti, neváhajte sa poradiť so svojim lekárom.

**PHELINUN vám nesmie byť podaný**

- ak ste alergický na melfalán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná (len ak ide o liečbu pred transplantáciou krvných kmeňových buniek) alebo dojčíte.



## Upozornenia a opatrenia

Ak sa máte liečiť melfalánom, bude vám pozorne sledovaná krv, pretože tento liek je silná cytotoxická látka, ktorá vedie k výraznému zníženiu počtu krvných buniek.

Pred liečbou melfalánom informujte svojho lekára, ak sa vás týka niečo z nasledujúceho:

- ak ste nedávno podstúpili rádioterapiu alebo ste užívali lieky na rakovinu, pretože často znižujú počet krvných buniek,
- ak máte prejavy infekcie (horúčka, zimnica atď.). V prípade liečby melfalánom vám môže lekár na prevenciu infekcií predpísať lieky ako antibiotiká, antitykotiká alebo antivirotiká. Váš lekár môže tiež zvážiť podanie krvných produktov (napríklad červených krviniek a krvných doštičiek),
- ak sa chystáte na očkovanie alebo ste boli nedávno očkovaný. Je to preto, lebo niektoré živé oslabené vakcíny (ako obrna, osýpky, mumps a rubeola) môžu počas liečby melfalánom spôsobiť infekciu,
- ak máte problémy s obličkami alebo zlyhanie obličiek (vaše obličky nepracujú dostatočne). V takom prípade sa musí dávka lieku PHELINUN znížiť,
- ak ste niekedy mali krvnú zrazeninu v žile (trombózu). Použitie melfalánu v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo talidomidom alebo dexametazónom môže zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín. Váš lekár sa možno rozhodne dať vám lieky na prevenciu krvných zrazenín.

Pri podávaní melfalánu sa odporúča dostatočná hydratácia a nútená diuréza (veľké množstvo tekutín podávaných do žily kvapkaním).

### Deti a dospelí

U detí a dospelých je väčšia pravdepodobnosť vzniku závažných dýchacích a gastrointestinálnych komplikácií. Ak sa vyskytnú akékoľvek problémy s dýchaním alebo poruchy gastrointestinálneho traktu, okamžite o tom informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Melfalán sa nemá používať ako prípravny liek pred transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek u dospelých s akútnou myeloidnou leukémiou starších ako 12 rokov.

Bezpečnosť a účinnosť používania melfalánu ako prípravného lieku pred transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek u detí mladších ako 2 roky na liečbu akútnej myeloidnej leukémie a akútnej lymfoblastickej leukémie neboli stanovené.

### Iné lieky a PHELINUN

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali akékoľvek iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, najmä ak užívate čokoľvek z nasledujúceho:

- iné cytotoxické lieky (chemoterapia),
- očkovanie alebo ste boli nedávno očkovaný (pozri upozornenia a opatrenia) z dôvodu možného celkového ochorenia, ktoré sa môže skončiť smrťou,
- kyselina nalidixová (antibiotikum používané na liečbu infekcií močových ciest). Ak sa podáva v kombinácii s melfalánom, môže u detí spôsobiť hemoragickú enterokolitídu so smrteľnými následkami,
- busulfán (používaný na liečbu určitého typu rakoviny). Uvádza sa, že podanie melfalánu menej ako 24 hodín po poslednom perorálnom podaní busulfánu môže u detí ovplyvniť vznik toxicít.

Pri použití cyklosporínu na prevenciu choroby štepu proti hostiteľovi po transplantácii krvotvorných kmeňových buniek boli hlásené prípady poruchy funkcie obličiek.

## **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako dostanete tento liek.

### Gravidita

Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek je u tehotných žien kontraindikovaná. Pokiaľ ide o ďalšie indikácie, liečba melfalánom sa počas tehotenstva neodporúča, pretože môže spôsobiť trvalé poškodenie plodu.

Ak ste už tehotná, pred podaním melfalánu je dôležité poradiť sa s lekárom.

Vy a váš lekár budete musieť zvážiť riziká a prínosy liečby melfalánom pre vás a vaše dieťa.

Ak sa vy alebo váš partner liečite melfalánom, počas liečby a 6 mesiacov po liečbe musíte používať primerané antikoncepčné opatrenia na zabránenie tehotenstva.

### Dojčenie

Nie je známe, či melfalán prechádza do materského mlieka. Počas liečby liekom PHELINUN nedojčíte.

### Fertilita

Melfalán môže ovplyvňovať vaječníky alebo spermie, čo môže spôsobiť neplodnosť (neschopnosť počať dieťa).

U žien môže dôjsť k zastaveniu ovulácie a v dôsledku toho aj k zastaveniu menštruácie (amenorea). Muži môžu mať na základe zistení v štúdiách na zvieratách neprítomnosť alebo nízke množstvo životaschopných spermií. Preto sa mužom odporúča pred liečbou konzultácia o zmrazení spermií.

### Mužská a ženská antikoncepcia

Odporúča sa, aby muži a ženy, ktorí dostávajú melfalán, používali počas liečby a do 6 mesiacov po liečbe účinné antikoncepčné opatrenia.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek môže spôsobiť nevoľnosť a vracanie, čo môže znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Tento liek obsahuje aj alkohol, ktorý pravdepodobne ovplyvní deti a dospievajúcich (ďalšie informácie sú uvedené nižšie).

## **PHELINUN obsahuje etanol (alkohol)**

Tento liek obsahuje 0,4 g etanolu (alkohol) v každej injekčnej liekovke s rozpúšťadlom, čo zodpovedá 42 mg/ml (0,42 % m/V). Množstvo tohto lieku v injekčnej liekovke s rozpúšťadlom zodpovedá 10 ml piva alebo 4 ml vína.

### *Dospelí*

Je nepravdepodobné, že množstvo alkoholu v tomto lieku bude mať vplyv na dospelých.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov.

Ak teraz používate ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak ste tehotná alebo dojdíte, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Pozrite si tiež vyššie uvedené informácie týkajúce sa tehotenstva.

Ak ste závislý od alkoholu, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

### *Deti a dospievajúci*

Je pravdepodobné, že alkohol v tomto lieku bude mať vplyv na deti. Medzi tieto účinky patrí ospalosť a zmeny v správaní. Môže mať tiež vplyv na schopnosť koncentrovať sa a zúčastňovať sa fyzických aktivít. Ak máte epilepsiu alebo problémy s pečťou, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov.

Ak teraz používate ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi..

Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Pozrite si tiež vyššie uvedené informácie týkajúce sa tehotenstva.

Ak ste závislý od alkoholu, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

#### **PHELINUN obsahuje propylénglykol**

Tento liek obsahuje 6,2 g propylénglykolu v každých 10 ml rozpúšťadla, čo zodpovedá 0,62 g/ml.

Ak má vaše dieťa menej ako 5 rokov, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika pred podaním tohto lieku dieťaťu, obzvlášť ak používa iné lieky, ktoré obsahujú propylénglykol alebo alkohol.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, neužívajte tento liek, ak vám to neodporučil váš lekár. Pozrite si tiež vyššie uvedené informácie týkajúce sa tehotenstva.

Ak máte ochorenie pečene alebo obličiek, neužívajte tento liek, ak vám to neodporučil váš lekár. Váš lekár môže vykonávať dodatočné kontroly, kým používate tento liek.

Propylénglykol v tomto lieku môže mať rovnaké účinky ako pitie alkoholu a môže zvyšovať pravdepodobnosť vedľajších účinkov.

Používajte tento liek, len ak vám to odporučil váš lekár. Váš lekár môže vykonávať dodatočné kontroly, kým používate tento liek.

#### **PHELINUN obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **3. Ako sa PHELINUN podáva**

PHELINUN vám bude vždy podávať zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s používaním protirakovinových liekov alebo s transplantáciou kmeňových buniek.

Váš lekár vypočíta dávku lieku PHELINUN podľa povrchu vášho tela alebo hmotnosti a vášho ochorenia a podľa toho, ako vám fungujú obličky.

Ak sa PHELINUN používa ako liečba pred transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek, podáva sa vždy v kombinácii s inými liekmi.

#### **Použitie u dospelých**

Odporúčaný rozsah dávky je 100 až 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela. Dávka sa môže rozdeliť rovnomerne počas 2 alebo 3 po sebe nasledujúcich dní.

#### **Použitie u detí a dospievajúcich**

Dávkovací režim je nasledovný: jedna dávka 100 až 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela. Dávka sa môže rozdeliť rovnomerne počas 2 alebo 3 po sebe nasledujúcich dní.

#### **Použitie u pacientov so zníženou funkciou obličiek**

Dávka je zvyčajne nižšia v závislosti od závažnosti problému s obličkami.

#### **Podávanie**

PHELINUN sa podá infúziou (kvapkaním) do žily.

Ak dôjde k náhodnej infúzii lieku PHELINUN mimo žily a do okolitého tkaniva alebo k úniku zo žily do okolitého tkaniva, podávanie lieku PHELINUN sa má okamžite prerušiť, pretože môže spôsobiť vážne poškodenie tkaniva. Zvyčajne to vedie k bolesti prejavujúcej sa ako štipanie a pálenie. Ak pacienti nemôžu vyjadriť, že pociťujú bolesť, je potrebné sledovať, či sa neobjavia ďalšie prejavy ako sčervenanie a opuch v mieste vpichu.

### **Ak dostanete viac lieku PHELINUN, ako máte**

Ak si myslíte, že ste dostali príliš vysokú dávku alebo ste nedostali dávku, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestry.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, mali by ste okamžite kontaktovať svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

### **Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):**

- choroba štetu proti hostiteľovi po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek (transplantované bunky napádajú vaše telo, čo je potenciálne život ohrozujúce),
- pokles počtu cirkulujúcich buniek a krvných doštičiek v krvi, čo môže viesť k anémii (znížený počet červených krviniek), abnormálnemu krvácaniu, hematómu,
- alopecia (vypadávanie vlasov) – pri vysokých dávkach.

### **Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):**

- infekcia, ktorá niekedy môže byť závažná a život ohrozujúca,
- gastrointestinálne krvácanie,
- nevoľnosť,
- vracanie,
- hnačka,
- zápal v ústach a okolo úst (stomatitída),
- dysfunkcia dvoch alebo viacerých orgánových systémov, ktorá môže spôsobiť nepríjemný pocit a môže byť život ohrozujúca,
- horúčka, zimnica,
- neprítomnosť menštruačného cyklu (amenorea),
- poruchy reprodukčnej funkcie žien, ktoré môžu spôsobiť dysfunkciu vaječníkov a predčasnú menopauzu,
- v prípade mužov: neprítomnosť spermií v semene (azoospermia),
- alopecia (vypadávanie vlasov) – pri bežných dávkach.

### **Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):**

- septický šok
- zhoršenie, relaps alebo návrat rakoviny, vznik novej rakoviny,
- leukémia, myelodysplastický syndróm (určitý typ rakoviny krvi),
- poruchy dýchania: zlyhanie dýchania, dýchavičnosť (syndróm akútnej respiračnej tiesne), zápal pľúc (pneumonitída, syndróm idiopatickej pneumónie), zhrubnutie tkanív v pľúcach (intersticiálne ochorenie pľúc, pľúcna fibróza), krvácanie do pľúc,
- tvorba krvných zrazenín v malých krvných cievach v tele poškodzujúcich mozog, obličky a srdce,
- krvácanie do mozgu,
- poruchy pečene: toxické poškodenie pečene, upchatie pečenevej žily,
- porucha kože: začervenanie kože s malými splyvavými hrčkami (makulopapulózna vyrážka),
- poškodenie obličiek (akútne poškodenie obličiek, nefrotický syndróm), znížená funkcia obličiek.

### **Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):**

- závažná a niekedy smrteľná alergická reakcia; prejavy môžu zahŕňať urtikáriu, edém, kožné vyrážky, stratu vedomia, namáhavé dýchanie, nízky krvný tlak, zlyhanie srdca a smrť,

- kolaps (kvôli zástave srdca),
- pruritus
- problémy s pečeňou, ktoré sa môžu prejaviť vo vašich krvných testoch alebo spôsobiť žltáčku (zožltnutie očných bielok a kože),
- ochorenie, pri ktorom sa predčasne rozpadávajú červené krvinky – môžete pociťovať veľkú únavu, dýchavičnosť a závraty, môže vás bolieť hlava alebo vám zožltne koža alebo oči.

**Neznáme (častot' nemožno odhadnúť z dostupných údajov):**

- kardiovaskulárne poruchy: zmeny a abnormality v schopnosti srdca prečerpávať krv, ktoré spôsobujú zadržiavanie tekutín, dýchavičnosť, pocit únavy (zlyhanie srdca, kardiomyopatia) a zápaly okolo srdca (perikardiálny výpotok),
- zvýšený krvný tlak v pľúcnych tepnách,
- zápal močového mechúra s krvou v moči,
- závažné zápalové a imunologické komplikácie (hemofagocytická lymfohistiocytóza),
- závažné poškodenie kože (napr. lézie, vyvýšeniny, šupinaté kože a v závažných prípadoch odlupovanie) potenciálne postihujúce celý povrch tela, ktoré môže byť život ohrozujúce (Stevenson-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza),
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi,
- krvácanie,
- krvné zrazeniny tvoriace sa v hlbokých žilách, najmä v nohách (hlboká venózna trombóza) a uzavretie pľúcnej tepny (pľúcna embólia).

Pacienti so závažným ochorením krvi môžu pociťovať horúčavu alebo môžu mať pocit mravčenia.

U detí a dospelých je väčšia pravdepodobnosť vzniku závažných dýchacích a gastrointestinálnych komplikácií.

Ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii alebo ak sa ktorýkoľvek z vedľajších účinkov zhorší, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnik.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať PHELINUN**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčných liekoviek a škatulke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neuchováajte v chladničke.

Injekčné liekovky uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo PHELINUN obsahuje**

- Liečivo je melfalán. Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 50 mg melfalánu (ako melfalán hydrochlorid). Po rekonštitúcii s 10 ml rozpúšťadla je konečná koncentrácia roztoku 5 mg/ml

melfalánu.

- Ďalšie zložky sú:

Prášok: kyselina chlorovodíková a povidón

Rozpúšťadlo: voda na injekcie, propylénglykol, etanol a citrónan sodný (pozri časť 2).

#### **Ako vyzerá PHELINUN a obsah balenia**

PHELINUN je prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát.

Prášok sa dodáva v injekčnej liekovke z číreho skla s bielym až bledožltým práškom alebo hrudkou.

Rozpúšťadlo je bezfarebný číry roztok dodávaný v injekčnej liekovke z číreho skla.

Každé balenie lieku PHELINUN obsahuje: jednu injekčnú liekovku s 50 mg prášku (melfalán) a jednu injekčnú liekovku s 10 ml rozpúšťadla.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Taliansko

Tel.: +39 0240700445

e-mail: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

#### **Výrobca**

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Taliansko

Tel.: +39.0331.581111

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Taliansko

Tel. +39 02 40700445

[adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.**

#### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

-----  
Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

#### **PHELINUN 50 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát**

Tak ako pri každej chemoterapii vo vysokých dávkach, príprava a zaobchádzanie s týmto liekom vyžadujú niekoľko bezpečnostných opatrení, aby sa zabezpečila ochrana zdravotníckych pracovníkov aj ich prostredia so zreteľom na bezpečnostné podmienky požadované pre pacienta.

Okrem obvyklých opatrení na zachovanie sterility injekčných prípravkov je potrebné:

- nosiť odev s dlhými rukávami a pevnými manžetami, aby ste zabránili vyliatiu roztoku na kožu;
- nosiť jednorazovú chirurgickú masku a ochranné okuliare;
- nasadiť si po aseptickom umytí rúk jednorazové rukavice;
- pripraviť roztok do vyhradenej oblasti;
- prerušiť infúziu v prípade extravazácie;
- zlikvidovať materiály použité na prípravu roztoku (injekčné striekačky, obklady, plochy, injekčná liekovka) v nádobách vyhradených na tento účel;
- zničiť kontaminovaný odpad;
- opatrne zaobchádzať s výkalmi a zvratkami.

Ak PHELINUN náhodne zasiahne kožu, koža sa musí okamžite dôkladne umyť mydlom a vodou. V prípade náhodného kontaktu s očami alebo sliznicami ich dôkladne opláchnite vodou. Je potrebné zabrániť vdýchnutiu lieku.

Tehotné ženy sa majú vyhýbať manipulácii s cytotoxickými liekmi.

### Tromboembolické komplikácie

Profylaxiu trombózy je potrebné podávať najmenej počas prvých 5 mesiacov liečby, najmä u pacientov, ktorí sú vystavení väčšiemu riziku trombózy. Rozhodnutie o prijatí antitrombotických profylaktických opatrení je potrebné prijať po dôkladnom posúdení základných rizík pre jednotlivého pacienta (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak by sa u pacienta vyskytli tromboembolické komplikácie, je potrebné liečbu prerušiť a začať štandardnú antikoagulačnú liečbu. Akonáhle je pacient stabilizovaný antikoagulačnou liečbou a komplikácie tromboembolickej príhody sú pod kontrolou, môže sa melfálan použiť v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom, alebo sa môže pokračovať v liečbe pôvodnou dávkou talidomidu a prednizónu alebo dexametazónu v závislosti od posúdenia prínosov a rizík. Počas liečby melfalánom musí pacient pokračovať v antikoagulačnej liečbe.

### Dávkovanie

#### Dospelí

*Mnohopočetný myelóm, malígný lymfóm (Hodgkinov, non-Hodgkinov lymfóm), akútne lymfoblastická a myeloblastická leukémia (ALL a AML), rakovina vaječníkov a adenokarcinóm prsníka pri vysokých dávkach*

Dávkovací režim je nasledovný: jedna dávka 100 až 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (približne 2,5 až 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti). Dávka sa môže rozdeliť rovnomerne počas 2 alebo 3 po sebe nasledujúcich dní. Po dávkach vyšších ako 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela je potrebná autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek.

*Malígne hematologické ochorenia pred alogénou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek*

Odporúčaná dávka je 140 mg/m<sup>2</sup> ako jedna denná infúzia alebo 70 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.

#### Pediatrická populácia

*Akútne lymfoblastická a myeloblastická leukémia pri vysokých dávkach*

Dávkovací režim je nasledovný: jedna dávka 100 až 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (približne 2,5 až 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti). Dávka sa môže rozdeliť rovnomerne počas 2 alebo 3 po sebe nasledujúcich dní. Po dávkach vyšších ako 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela je potrebná autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek.

*Detský neuroblastóm*

Odporúčaná dávka na konsolidáciu odpovede získanej pri konvenčnej liečbe je jedna dávka od 100 mg/m<sup>2</sup> do 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (niekedy rozdelená rovnomerne počas 3 po sebe

nasledujúcich dní) spolu s autológnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek. Infúzia sa používa buď samotná, alebo v kombinácii s rádioterapiou a/alebo inými cytotoxickými liekmi.

#### *Hematologické ochorenia pred alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek*

Odporúčaná dávka je nasledovná:

- malígne hematologické ochorenia: 140 mg/m<sup>2</sup> ako jedna denná infúzia;
- nemalígne hematologické ochorenia: 140 mg/m<sup>2</sup> ako jedna denná infúzia alebo 70 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

Pre podávanie lieku PHELINUN starším osobám nie je odporúčané dávkovanie.

U starších ľudí sa však často používajú bežné dávky melfalánu.

Skúsenosti s používaním vysokých dávok melfalánu u starších pacientov sú obmedzené. Pred použitím vysokej dávky melfalánu u starších pacientov je preto potrebné zvážiť zabezpečenie adekvátneho stavu výkonnosti a funkcie orgánov.

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má upraviť dávkovanie (pozri časť 4.4).

Hoci je klírens melfalánu variabilný, pri poruche funkcie obličiek môže byť znížený.

Vysoká dávka melfalánu so záchranou hematopoetických kmeňových buniek sa úspešne použila aj u pacientov závislých od dialýzy so zlyhávaním obličiek v konečnom štádiu.

Pri vysokých intravenózných dávkach melfalánu (100 až 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) potreba zníženia dávky závisí od stupňa poruchy obličiek, od toho, či sú hematopoetické kmeňové bunky znovu infúzne aplikované, a od potreby liečby. Injekcia melfalánu sa nemá podávať bez záchrany hematopoetických kmeňových buniek v dávkach nad 140 mg/m<sup>2</sup>.

#### Príprava roztoku lieku PHELINUN

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné znaky zhoršenia kvality.

PHELINUN sa má pripravovať pri teplote nižšej ako 25 °C rekonštitúciou lyofilizovaného prášku v 10 ml rozpúšťadla a okamžitým silným pretrepávaním, kým sa nezíska číry roztok bez viditeľných častíc. Použiť sa majú len číre roztoky bez častíc.

Pokiaľ sa koncentrát nepodáva do portu rýchlo tečúceho infúzneho roztoku cez injekčný port, rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním ďalej zriediť príslušným objemom injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa získala konečná koncentrácia 0,45 až 4,0 mg/ml.

Koncentrát a roztok lieku PHELINUN majú obmedzenú stabilitu a majú sa pripravovať bezprostredne pred použitím. Maximálny čas medzi rekonštitúciou a zriedením v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a koncom infúzie je 1 hodina 30 minút.

PHELINUN nie je kompatibilný s infúznymi roztokmi obsahujúcimi glukózu.

Odporúča sa použiť iba injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Ak sa v rekonštituovaných alebo zriedených roztokoch objaví viditeľné zakalenie alebo kryštalizácia, prípravok sa musí zlikvidovať.

#### Spôsob podávania

PHELINUN je určený len na intravenózne použitie.

Pri podávaní lieku PHELINUN periférnou intravenóznou cestou bolo možné pozorovať riziko extravazácie. V prípade extravazácie je potrebné podávanie okamžite prerušiť a použiť centrálny venózný katéter.

Odporúča sa pomalé injikovanie lieku PHELINUN ako koncentrátu (5 mg/ml) do portu rýchlo tečúceho infúzneho roztoku.



Ak sa podáva vysoká dávka lieku PHELINUN s transplantáciou alebo bez nej, odporúča sa podanie v zriedenom stave centrálnym venóznym katétrom, aby sa zabránilo extravazácii. Ak pomalé podanie injekcie koncentráту (5 mg/ml) do rýchlo tečúceho infúzneho roztoku nie je vhodné, PHELINUN sa môže podávať ďalej zriedený injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) v pomaly tečúcom roztoku v infúznom vaku.

Po ďalšom zriedení v infúznom roztoku má PHELINUN zníženú stabilitu a rýchlosť degradácie sa rýchlo zvyšuje so zvyšovaním teploty.

Odporúča sa nechať infúziu tiecť pri teplote do 25 °C.

#### Likvidácia

Všetok roztok nepoužitý po 1,5 hodine sa má zlikvidovať podľa štandardných usmernení pre zaobchádzanie s cytotoxickými liekmi a ich likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky.

## Písomná informácia pre používateľa

### PHELINUN 200 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát melfalán

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je PHELINUN a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný PHELINUN
3. Ako používať PHELINUN
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PHELINUN
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je PHELINUN a na čo sa používa**

PHELINUN obsahuje liečivo nazývané melfalán, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných cytotoxiká (tiež nazývané chemoterapia) a účinkuje tak, že znižuje počet určitých buniek.

PHELINUN sa môže používať samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi alebo s ožarovaním celého tela na liečbu:

- rôznych druhov rakoviny kostnej drene: mnohopočetný myelóm, akútna lymfoblastická leukémia (tiež nazývaná akútna lymfocytová leukémia ALL) a akútna myeloblastická leukémia (AML),
- malígneho lymfómu (Hodgkinovho lymfómu a non-Hodgkinovho lymfómu) – rakoviny, ktorá postihuje niektoré typy bielych krviniek nazývaných lymfocyty (bunky, ktoré bojujú proti infekciám),
- neuroblastómu, typu rakoviny, ktorá rastie z abnormálnych nervových buniek v tele,
- pokročilej rakoviny vaječníkov,
- pokročilej rakoviny prsníka.

PHELINUN sa používa aj v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi ako prípravný liek pred transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek na liečbu rakoviny krvi u dospelých a rakoviny a nerakovinových porúch krvi v pediatrickej populácii.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek PHELINUN**

Ak máte akékoľvek pochybnosti, neváhajte sa poradiť so svojim lekárom.

**PHELINUN vám nesmie byť podaný**

- ak ste alergický na melfalán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná (len ak ide o liečbu pred transplantáciou krvných kmeňových buniek) alebo dojčíte.

## Upozornenia a opatrenia

Ak sa máte liečiť melfalánom, bude vám pozorne sledovaná krv, pretože tento liek je silná cytotoxická látka, ktorá vedie k výraznému zníženiu počtu krvných buniek.

Pred liečbou melfalánom informujte svojho lekára, ak sa vás týka niečo z nasledujúceho:

- ak ste nedávno podstúpili rádioterapiu alebo ste užívali lieky na rakovinu, pretože často znižujú počet krvných buniek,
- ak máte prejavy infekcie (horúčka, zimnica atď.). V prípade liečby melfalánom vám môže lekár na prevenciu infekcií predpísať lieky ako antibiotiká, antitykotiká alebo antivirotiká. Váš lekár môže tiež zvážiť podanie krvných produktov (napríklad červených krviniek a krvných doštičiek),
- ak sa chystáte na očkovanie alebo ste boli nedávno očkovaný. Je to preto, lebo niektoré živé oslabené vakcíny (ako obrna, osýpky, mumps a rubeola) môžu počas liečby melfalánom spôsobiť infekciu,
- ak máte problémy s obličkami alebo zlyhanie obličiek (vaše obličky nepracujú dostatočne). V takom prípade sa musí dávka lieku PHELINUN znížiť,
- ak ste niekedy mali krvnú zrazeninu v žile (trombózu). Použitie melfalánu v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo talidomidom alebo dexametazónom môže zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín. Váš lekár sa možno rozhodne dať vám lieky na prevenciu krvných zrazenín.

Pri podávaní melfalánu sa odporúča dostatočná hydratácia a nútená diuréza (veľké množstvo tekutín podávaných do žily kvapkaním).

### Deti a dospievajúci

U detí a dospievajúcich je väčšia pravdepodobnosť vzniku závažných dýchacích a gastrointestinálnych komplikácií. Ak sa vyskytnú akékoľvek problémy s dýchaním alebo poruchy gastrointestinálneho traktu, okamžite o tom informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Melfalán sa nemá používať ako prípravny liek pred transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek u dospievajúcich s akútnou myeloidnou leukémiou starších ako 12 rokov.

Bezpečnosť a účinnosť používania melfalánu ako prípravného lieku pred transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek u detí mladších ako 2 roky na liečbu akútnej myeloidnej leukémie a akútnej lymfoblastickej leukémie neboli stanovené.

### Iné lieky a PHELINUN

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali akékoľvek iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, najmä ak užívate čokoľvek z nasledujúceho:

- iné cytotoxické lieky (chemoterapia),
- očkovanie alebo ste boli nedávno očkovaný (pozri upozornenia a opatrenia) z dôvodu možného celkového ochorenia, ktoré sa môže skončiť smrťou,
- kyselina nalidixová (antibiotikum používané na liečbu infekcií močových ciest). Ak sa podáva v kombinácii s melfalánom, môže u detí spôsobiť hemoragickú enterokolitídu so smrteľnými následkami,
- busulfán (používaný na liečbu určitého typu rakoviny). Uvádza sa, že podanie melfalánu menej ako 24 hodín po poslednom perorálnom podaní busulfánu môže u detí ovplyvniť vznik toxicít.

Pri použití cyklosporínu na prevenciu choroby štepu proti hostiteľovi po transplantácii krvotvorných kmeňových buniek boli hlásené prípady poruchy funkcie obličiek.

## **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako dostanete tento liek.

### Gravidita

Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek je u tehotných žien kontraindikovaná. Pokiaľ ide o ďalšie indikácie, liečba melfalánom sa počas tehotenstva neodporúča, pretože môže spôsobiť trvalé poškodenie plodu.

Ak ste už tehotná, pred podaním melfalánu je dôležité poradiť sa s lekárom.

Vy a váš lekár budete musieť zvážiť riziká a prínosy liečby melfalánom pre vás a vaše dieťa.

Ak sa vy alebo váš partner liečite melfalánom, počas liečby a 6 mesiacov po liečbe musíte používať primerané antikoncepcné opatrenia na zabránenie tehotenstva.

### Dojčenie

Nie je známe, či melfalán prechádza do materského mlieka. Počas liečby liekom PHELINUN nedojčíte.

### Fertilita

Melfalán môže ovplyvňovať vaječníky alebo spermie, čo môže spôsobiť neplodnosť (neschopnosť počať dieťa).

U žien môže dôjsť k zastaveniu ovulácie a v dôsledku toho aj k zastaveniu menštruácie (amenorea). Muži môžu mať na základe zistení v štúdiách na zvieratách neprítomnosť alebo nízke množstvo životaschopných spermií. Preto sa mužom odporúča pred liečbou konzultácia o zmrazení spermií.

### Mužská a ženská antikoncepcia

Odporúča sa, aby muži a ženy, ktorí dostávajú melfalán, používali počas liečby a do 6 mesiacov po liečbe účinné antikoncepcné opatrenia.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek môže spôsobiť nevoľnosť a vracanie, čo môže znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Tento liek obsahuje aj alkohol, ktorý pravdepodobne ovplyvní deti a dospievajúcich (ďalšie informácie sú uvedené nižšie).

## **PHELINUN obsahuje etanol (alkohol)**

Tento liek obsahuje 1,6 g etanolu (alkohol) v každej injekčnej liekovke s rozpúšťadlom, čo zodpovedá 42 mg/ml (0,42 % m/V). Množstvo tohto lieku v injekčnej liekovke s rozpúšťadlom zodpovedá 40 ml piva alebo 17 ml vína.

### *Dospelí*

Je nepravdepodobné, že množstvo alkoholu v tomto lieku bude mať vplyv na dospelých.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov.

Ak teraz používate ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak ste tehotná alebo dojdíte, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Pozrite si tiež vyššie uvedené informácie týkajúce sa tehotenstva.

Ak ste závislý od alkoholu, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

### *Deti a dospievajúci*

Je pravdepodobné, že alkohol v tomto lieku bude mať vplyv na deti. Medzi tieto účinky patrí ospalosť a zmeny v správaní. Môže mať tiež vplyv na schopnosť koncentrovať sa a zúčastňovať sa fyzických aktivít. Ak máte epilepsiu alebo problémy s pečťou, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov.

Ak teraz používate ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi..

Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Pozrite si tiež vyššie uvedené informácie týkajúce sa tehotenstva.

Ak ste závislý od alkoholu, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

#### **PHELINUN obsahuje propylénglykol**

Tento liek obsahuje 24,9 g propylénglykolu v každých 40 ml rozpúšťadla, čo zodpovedá 0,62 g/ml.

Ak má vaše dieťa menej ako 5 rokov, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika pred podaním tohto lieku dieťaťu, obzvlášť ak používa iné lieky, ktoré obsahujú propylénglykol alebo alkohol.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, neužívajte tento liek, ak vám to neodporučil váš lekár. Pozrite si tiež vyššie uvedené informácie týkajúce sa tehotenstva.

Ak máte ochorenie pečene alebo obličiek, neužívajte tento liek, ak vám to neodporučil váš lekár. Váš lekár môže vykonávať dodatočné kontroly, kým používate tento liek.

Propylénglykol v tomto lieku môže mať rovnaké účinky ako pitie alkoholu a môže zvyšovať pravdepodobnosť vedľajších účinkov.

Používajte tento liek, len ak vám to odporučil váš lekár. Váš lekár môže vykonávať dodatočné kontroly, kým používate tento liek.

#### **PHELINUN obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje 62,52 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 3 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

### **3. Ako sa PHELINUN podáva**

PHELINUN vám bude vždy podávať zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s používaním protirakovinových liekov alebo s transplantáciou kmeňových buniek.

Váš lekár vypočíta dávku lieku PHELINUN podľa povrchu vášho tela alebo hmotnosti a vášho ochorenia a podľa toho, ako vám fungujú obličky.

Ak sa PHELINUN používa ako liečba pred transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek, podáva sa vždy v kombinácii s inými liekmi.

#### **Použitie u dospelých**

Odporúčaný rozsah dávky je 100 až 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela. Dávka sa môže rozdeliť rovnomerne počas 2 alebo 3 po sebe nasledujúcich dní.

#### **Použitie u detí a dospievajúcich**

Dávkovací režim je nasledovný: jedna dávka 100 až 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela. Dávka sa môže rozdeliť rovnomerne počas 2 alebo 3 po sebe nasledujúcich dní.

#### **Použitie u pacientov so zníženou funkciou obličiek**

Dávka je zvyčajne nižšia v závislosti od závažnosti problému s obličkami.

#### **Podávanie**

PHELINUN sa podá infúziou (kvapkaním) do žily.

Ak dôjde k náhodnej infúzii lieku PHELINUN mimo žily a do okolitého tkaniva alebo k úniku zo žily do okolitého tkaniva, podávanie lieku PHELINUN sa má okamžite prerušiť, pretože môže spôsobiť vážne poškodenie tkaniva. Zvyčajne to vedie k bolesti prejavujúcej sa ako štipanie a pálenie. Ak pacienti nemôžu vyjadriť, že pociťujú bolesť, je potrebné sledovať, či sa neobjavia ďalšie prejavy ako sčervenanie a opuch v mieste vpichu.

#### **Ak dostanete viac lieku PHELINUN, ako máte**

Ak si myslíte, že ste dostali príliš vysokú dávku alebo ste nedostali dávku, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestry.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, mali by ste okamžite kontaktovať svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

##### **Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):**

- choroba štetu proti hostiteľovi po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek (transplantované bunky napádajú vaše telo, čo je potenciálne život ohrozujúce),
- pokles počtu cirkulujúcich buniek a krvných doštičiek v krvi, čo môže viesť k anémii (znížený počet červených krviniek), abnormálnemu krvácaniu, hematómu,
- alopecia (vypadávanie vlasov) – pri vysokých dávkach.

##### **Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):**

- infekcia, ktorá niekedy môže byť závažná a život ohrozujúca,
- gastrointestinálne krvácanie,
- nevoľnosť,
- vracanie,
- hnačka,
- zápal v ústach a okolo úst (stomatitída),
- dysfunkcia dvoch alebo viacerých orgánových systémov, ktorá môže spôsobiť nepríjemný pocit a môže byť život ohrozujúca,
- horúčka, zimnica,
- neprítomnosť menštruačného cyklu (amenorea),
- poruchy reprodukčnej funkcie žien, ktoré môžu spôsobiť dysfunkciu vaječníkov a predčasnú menopauzu,
- v prípade mužov: neprítomnosť spermii v semene (azoospermia),
- alopecia (vypadávanie vlasov) – pri bežných dávkach.

##### **Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):**

- septický šok
- zhoršenie, relaps alebo návrat rakoviny, vznik novej rakoviny,
- leukémia, myelodysplastický syndróm (určitý typ rakoviny krvi),
- poruchy dýchania: zlyhanie dýchania, dýchavičnosť (syndróm akútnej respiračnej tiesne), zápal pľúc (pneumonitída, syndróm idiopatickej pneumónie), zhrubnutie tkanív v pľúcach (intersticiálne ochorenie pľúc, pľúcna fibróza), krvácanie do pľúc,
- tvorba krvných zrazenín v malých krvných cievach v tele poškodzujúcich mozog, obličky a srdce,
- krvácanie do mozgu,
- poruchy pečene: toxické poškodenie pečene, upchatie pečenevej žily,
- porucha kože: začervenanie kože s malými splyvavými hrčkami (makulopapulózna vyrážka),
- poškodenie obličiek (akútne poškodenie obličiek, nefrotický syndróm), znížená funkcia obličiek.

##### **Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):**

- závažná a niekedy smrteľná alergická reakcia; prejavy môžu zahŕňať urtikáriu, edém, kožné vyrážky, stratu vedomia, namáhavé dýchanie, nízky krvný tlak, zlyhanie srdca a smrť,

- kolaps (kvôli zástave srdca),
- pruritus
- problémy s pečeňou, ktoré sa môžu prejaviť vo vašich krvných testoch alebo spôsobiť žltáčku (zožltnutie očných bielok a kože),
- ochorenie, pri ktorom sa predčasne rozpadávajú červené krvinky – môžete pociťovať veľkú únavu, dýchavičnosť a závraty, môže vás bolieť hlava alebo vám zožltne koža alebo oči.

**Neznáme (častot' nemožno odhadnúť z dostupných údajov):**

- kardiovaskulárne poruchy: zmeny a abnormality v schopnosti srdca prečerpávať krv, ktoré spôsobujú zadržiavanie tekutín, dýchavičnosť, pocit únavy (zlyhanie srdca, kardiomyopatia) a zápal okolo srdca (perikardiálny výpotok),
- zvýšený krvný tlak v pľúcnych tepnách,
- zápal močového mechúra s krvou v moči,
- závažné zápalové a imunologické komplikácie (hemofagocytická lymfohistiocytóza),
- závažné poškodenie kože (napr. lézie, vyvýšeniny, šupinatenie kože a v závažných prípadoch odlupovanie) potenciálne postihujúce celý povrch tela, ktoré môže byť život ohrozujúce (Stevenson-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza),
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi,
- krvácanie,
- krvné zrazeniny tvoriace sa v hlbokých žilách, najmä v nohách (hlboká venózna trombóza) a uzavretie pľúcnej tepny (pľúcna embólia).

Pacienti so závažným ochorením krvi môžu pociťovať horúčavu alebo môžu mať pocit mravčenia.

U detí a dospelých je väčšia pravdepodobnosť vzniku závažných dýchacích a gastrointestinálnych komplikácií.

Ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii alebo ak sa ktorýkoľvek z vedľajších účinkov zhorší, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnik.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať PHELINUN**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčných liekoviek a škatulke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neuchováajte v chladničke.

Injekčné liekovky uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo PHELINUN obsahuje**

- Liečivo je melfalán. Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 200 mg melfalánu (ako melfalán hydrochlorid). Po rekonštitúcii s 40 ml rozpúšťadla je konečná koncentrácia roztoku 5 mg/ml

melfalánu.

- Ďalšie zložky sú:

Prášok: kyselina chlorovodíková a povidón

Rozpúšťadlo: voda na injekcie, propylénglykol, etanol a citrónan sodný (pozri časť 2).

#### **Ako vyzerá PHELINUN a obsah balenia**

PHELINUN je prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát.

Prášok sa dodáva v injekčnej liekovke z číreho skla s bielym až bledožltým práškom alebo hrudkou.

Rozpúšťadlo je bezfarebný číry roztok dodávaný v injekčnej liekovke z číreho skla.

Každé balenie lieku PHELINUN obsahuje: jednu injekčnú liekovku s 200 mg prášku (melfalán) a jednu injekčnú liekovku s 40 ml rozpúšťadla.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Taliansko

Tel.: +39 0240700445

e-mail: [adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

#### **Výrobca**

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Taliansko

Tel.: +39.0331.581111

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Taliansko

Tel. +39 02 40700445

[adienne@adienne.com](mailto:adienne@adienne.com)

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.**

#### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

-----  
Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

#### **PHELINUN 200 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát**

Tak ako pri každej chemoterapii vo vysokých dávkach, príprava a zaobchádzanie s týmto liekom vyžadujú niekoľko bezpečnostných opatrení, aby sa zabezpečila ochrana zdravotníckych pracovníkov aj ich prostredia so zreteľom na bezpečnostné podmienky požadované pre pacienta.

Okrem obvyklých opatrení na zachovanie sterility injekčných prípravkov je potrebné:



- nosiť odev s dlhými rukávami a pevnými manžetami, aby ste zabránili vyliatiu roztoku na kožu;
- nosiť jednorazovú chirurgickú masku a ochranné okuliare;
- nasadiť si po aseptickom umytí rúk jednorazové rukavice;
- pripraviť roztok do vyhradenej oblasti;
- prerušiť infúziu v prípade extravazácie;
- zlikvidovať materiály použité na prípravu roztoku (injekčné striekačky, obklady, plochy, injekčná liekovka) v nádobách vyhradených na tento účel;
- zničiť kontaminovaný odpad;
- opatrne zaobchádzať s výkalmi a zvratkami.

Ak PHELINUN náhodne zasiahne kožu, koža sa musí okamžite dôkladne umyť mydlom a vodou. V prípade náhodného kontaktu s očami alebo sliznicami ich dôkladne opláchnite vodou. Je potrebné zabrániť vdýchnutiu lieku.

Tehotné ženy sa majú vyhýbať manipulácii s cytotoxickými liekmi.

### Tromboembolické komplikácie

Profylaxiu trombózy je potrebné podávať najmenej počas prvých 5 mesiacov liečby, najmä u pacientov, ktorí sú vystavení väčšiemu riziku trombózy. Rozhodnutie o prijatí antitrombotických profylaktických opatrení je potrebné prijať po dôkladnom posúdení základných rizík pre jednotlivého pacienta (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak by sa u pacienta vyskytli tromboembolické komplikácie, je potrebné liečbu prerušiť a začať štandardnú antikoagulačnú liečbu. Akonáhle je pacient stabilizovaný antikoagulačnou liečbou a komplikácie tromboembolickej príhody sú pod kontrolou, môže sa melfálan použiť v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom, alebo sa môže pokračovať v liečbe pôvodnou dávkou talidomidu a prednizónu alebo dexametazónu v závislosti od posúdenia prínosov a rizík. Počas liečby melfalánom musí pacient pokračovať v antikoagulačnej liečbe.

### Dávkovanie

#### Dospelí

*Mnohopočetný myelóm, malígný lymfóm (Hodgkinov, non-Hodgkinov lymfóm), akútne lymfoblastická a myeloblastická leukémia (ALL a AML), rakovina vaječníkov a adenokarcinóm prsníka pri vysokých dávkach*

Dávkovací režim je nasledovný: jedna dávka 100 až 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (približne 2,5 až 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti). Dávka sa môže rozdeliť rovnomerne počas 2 alebo 3 po sebe nasledujúcich dní. Po dávkach vyšších ako 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela je potrebná autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek.

*Malígne hematologické ochorenia pred alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek*

Odporúčaná dávka je 140 mg/m<sup>2</sup> ako jedna denná infúzia alebo 70 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.

#### Pediatrická populácia

*Akútne lymfoblastická a myeloblastická leukémia pri vysokých dávkach*

Dávkovací režim je nasledovný: jedna dávka 100 až 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (približne 2,5 až 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti). Dávka sa môže rozdeliť rovnomerne počas 2 alebo 3 po sebe nasledujúcich dní. Po dávkach vyšších ako 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela je potrebná autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek.

*Detský neuroblastóm*

Odporúčaná dávka na konsolidáciu odpovede získanej pri konvenčnej liečbe je jedna dávka od 100 mg/m<sup>2</sup> do 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (niekedy rozdelená rovnomerne počas 3 po sebe

nasledujúcich dní) spolu s autológnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek. Infúzia sa používa buď samotná, alebo v kombinácii s rádioterapiou a/alebo inými cytotoxickými liekmi.

#### *Hematologické ochorenia pred alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek*

Odporúčaná dávka je nasledovná:

- malígne hematologické ochorenia: 140 mg/m<sup>2</sup> ako jedna denná infúzia;
- nemalígne hematologické ochorenia: 140 mg/m<sup>2</sup> ako jedna denná infúzia alebo 70 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

Pre podávanie lieku PHELINUN starším osobám nie je odporúčané dávkovanie.

U starších ľudí sa však často používajú bežné dávky melfalánu.

Skúsenosti s používaním vysokých dávok melfalánu u starších pacientov sú obmedzené. Pred použitím vysokej dávky melfalánu u starších pacientov je preto potrebné zvážiť zabezpečenie adekvátneho stavu výkonnosti a funkcie orgánov.

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má upraviť dávkovanie (pozri časť 4.4).

Hoci je klírens melfalánu variabilný, pri poruche funkcie obličiek môže byť znížený.

Vysoká dávka melfalánu so záchranou hematopoetických kmeňových buniek sa úspešne použila aj u pacientov závislých od dialýzy so zlyhávaním obličiek v konečnom štádiu.

Pri vysokých intravenózných dávkach melfalánu (100 až 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela) potreba zníženia dávky závisí od stupňa poruchy obličiek, od toho, či sú hematopoetické kmeňové bunky znovu infúzne aplikované, a od potreby liečby. Injekcia melfalánu sa nemá podávať bez záchrany hematopoetických kmeňových buniek v dávkach nad 140 mg/m<sup>2</sup>.

#### Príprava roztoku lieku PHELINUN

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné znaky zhoršenia kvality.

PHELINUN sa má pripravovať pri teplote nižšej ako 25 °C rekonštitúciou lyofilizovaného prášku v 40 ml rozpúšťadla a okamžitým silným pretrepávaním, kým sa nezíska číry roztok bez viditeľných častíc. Použiť sa majú len číre roztoky bez častíc.

Pokiaľ sa koncentrát nepodáva do portu rýchlo tečúceho infúzneho roztoku cez injekčný port, rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním ďalej zriediť príslušným objemom injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa získala konečná koncentrácia 0,45 až 4,0 mg/ml.

Koncentrát a roztok lieku PHELINUN majú obmedzenú stabilitu a majú sa pripravovať bezprostredne pred použitím. Maximálny čas medzi rekonštitúciou a zriedením v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a koncom infúzie je 1 hodina 30 minút.

PHELINUN nie je kompatibilný s infúznymi roztokmi obsahujúcimi glukózu.

Odporúča sa použiť iba injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Ak sa v rekonštituovaných alebo zriedených roztokoch objaví viditeľné zakalenie alebo kryštalizácia, prípravok sa musí zlikvidovať.

#### Spôsob podávania

PHELINUN je určený len na intravenózne použitie.

Pri podávaní lieku PHELINUN periférnou intravenóznou cestou bolo možné pozorovať riziko extravazácie. V prípade extravazácie je potrebné podávanie okamžite prerušiť a použiť centrálny venózný katéter.

Odporúča sa pomalé injikovanie lieku PHELINUN ako koncentráту (5 mg/ml) do portu rýchlo tečúceho infúzneho roztoku.

Ak sa podáva vysoká dávka lieku PHELINUN s transplantáciou alebo bez nej, odporúča sa podanie v zriedenom stave centrálnym venóznym katétrom, aby sa zabránilo extravazácii. Ak pomalé podanie injekcie koncentráту (5 mg/ml) do rýchlo tečúceho infúzneho roztoku nie je vhodné, PHELINUN sa môže podávať ďalej zriedený injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) v pomaly tečúcom roztoku v infúznom vaku.

Po ďalšom zriedení v infúznom roztoku má PHELINUN zníženú stabilitu a rýchlosť degradácie sa rýchlo zvyšuje so zvyšovaním teploty.

Odporúča sa nechať infúziu tiecť pri teplote do 25 °C.

#### Likvidácia

Všetok roztok nepoužitý po 1,5 hodine sa má zlikvidovať podľa štandardných usmernení pre zaobchádzanie s cytotoxickými liekmi a ich likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky.