

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PHELINUN 50 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje
PHELINUN 200 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

PHELINUN 50 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg melfalana (v obliki melfalanijevega klorida).

Končna koncentracija raztopine po rekonstituciji z 10 ml vehikla je 5 mg/ml.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala po rekonstituciji vsebuje 0,68 mmol (15,63 mg) natrija, 400 mg etanola in 6,2 g propilenglikola.

PHELINUN 200 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 200 mg melfalana (v obliki melfalanijevega klorida).

Končna koncentracija raztopine po rekonstituciji s 40 ml vehikla je 5 mg/ml.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala po rekonstituciji vsebuje 2,72 mmol (62,52 mg) natrija, 1,6 g etanola in 24,9 g propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

Prašek: bel do blede rumen liofiliziran prašek ali pogača.

Vehikel: bistra, brezbarvna raztopina.

Vrednost pH rekonstituirane raztopine je med 6,0 in 7,0, osmolalnost pa 75 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PHELINUN v velikih odmerkih, uporabljeno samostojno ali v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili in/ali obsevanjem celega telesa, je indicirano za zdravljenje:

- diseminiranega plazmacitoma,
- malignega limfoma (Hodgkinov, ne-Hodgkinov limfom),
- akutne limfoblastne in mieloblastne levkemije,
- nevroblastoma v otroštvu,
- raka jajčnikov,
- adenokarcinoma dojk.

Zdravilo PHELINUN v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili je indicirano za pripravljeno terapijo manjše intenzivnosti (reduced intensity conditioning – RIC) pred alogensko presaditvijo

krvotvornih matičnih celic (haematopoietic stem cell transplantation – HSCT) pri odraslih z malignimi hematološkimi boleznimi.

Zdravilo PHELINUN v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili je indicirano za pripravljalo terapijo pred alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri hematoloških boleznih pri pediatrični populaciji kot:

- mieloablacijska pripravljala terapija (myeloablative conditioning – MAC) pri malignih hematoloških boleznih,
- RIC pri nemalignih hematoloških boleznih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Dajanje zdravila PHELINUN mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtskih zdravil in pripravljalo terapijo pred transplantacijo hematopoetskih matičnih celic.

Trombembolični zapleti

Antitrombotično profilakso je treba dajati vsaj prvih pet mesecev zdravljenja, zlasti bolnikom, pri katerih je tveganje za trombozo večje. Odločitev za antitrombotične profilaktične ukrepe je treba sprejeti po celoviti oceni osnovnih tveganj pri posameznem bolniku (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se pri bolniku pojavijo tromembolični zapleti, je treba zdravljenje ustaviti in uvesti standardno antikoagulacijsko zdravljenje. Ko se bolnika z antikoagulantno terapijo stabilizira in je tveganje za trombembolične zaplete obvladano, se melfalan lahko uporablja v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali pa se v prvotnem odmerku nadaljuje zdravljenje s talidomidom in prednizonom ali deksametazonom, odvisno od ocene razmerja med tveganji in koristmi. Med zdravljenjem z melfalanom je treba nadaljevati antikoagulacijsko terapijo.

Odmerjanje

Odrasli

Diseminirani plazmacitom, maligni limfom (Hodgkinov, ne-Hodgkinov limfom), akutna limfoblastna in mieloblastna levkemija (ALL in AML), rak jajčnikov in adenokarcinom dojk, v velikih odmerkih
Shema odmerjanja je naslednja: en odmerek med 100 in 200 mg/m² telesne površine (približno od 2,5 do 5,0 mg/kg telesne mase). Odmerek se lahko enakomerno porazdeli na dva ali tri zaporedne dni. Po uporabi odmerkov nad 140 mg/m² telesne površine je potrebna avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic.

Maligne hematološke bolezni pred alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic

Priporočeni odmerek je 140 mg/m² telesne površine v obliki infuzije enkrat na dan ali 70 mg/m² telesne površine enkrat na dan dva zaporedna dneva.

Pediatrična populacija

Akutna limfoblastna ali mieloblastna levkemija, v velikih odmerkih

Shema odmerjanja je naslednja: en odmerek med 100 in 200 mg/m² telesne površine (približno od 2,5 do 5,0 mg/kg telesne mase). Odmerek se lahko enakomerno porazdeli na dva ali tri zaporedne dni. Po uporabi odmerkov nad 140 mg/m² telesne površine je potrebna avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic.

Nevroblastom v otroštvu

Priporočeni odmerek za utrditev odziva, doseženega s klasičnim zdravljenjem, znaša od 100 mg/m² do 240 mg/m² telesne površine (včasih enakomerno porazdeljenega na tri zaporedne dni) v kombinaciji z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Infuzija se uporablja bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z radioterapijo in/ali drugimi citotoksičnimi zdravili.

Hematološke bolezni pred alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic

Priporočeni odmerki je naslednji:

- maligne hematološke bolezni: 140 mg/m² v obliki infuzije enkrat na dan;
- nemaligne hematološke bolezni: 140 mg/m² v obliki infuzije enkrat na dan ali 70 mg/m² enkrat na dan dva zaporedna dneva.

Posebne populacije

Starejše osebe

Priporočil glede odmerjanja zdravila PHELINUN starejšim osebam ni.

Običajno pa se pri starejših bolnikih uporabljajo pogosti standardni odmerki melfalana.

Izkušnje z uporabo melfalana v velikih odmerkih pri starejših bolnikih so omejene. Pred uporabo velikih odmerkov melfalana pri starejših bolnikih je treba zato preveriti funkcionalno stanje bolnika in delovanje organov.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerjanje prilagoditi (glejte poglavje 4.4.).

Pri oslABLJeni ledvični funkciji je očistek melfalana, čeprav je variabilen, lahko zmanjšan.

Velike odmerke melfalana z reinfuzijo krvotvornih matičnih celic so uspešno uporabili celo pri bolnikih, odvisnih od dialize, s končno odpovedjo ledvic.

Pri velikih intravenskih odmerkih melfalana (od 100 do 240 mg/m² telesne površine) je potreba po zmanjšanju odmerka odvisna od stopnje prizadetosti ledvic, reinfundiranja krvotvornih matičnih celic in terapevtskih potreb. Injekcij melfalana v odmerkih, večjih od 140 mg/m², se ne sme dati brez reinfuzije krvotvornih matičnih celic.

Način uporabe

Zdravilo PHELINUN je samo za intravensko uporabo.

Pri dajanju zdravila PHELINUN po periferni intravenski poti se lahko pojavi tveganje za ekstrasvazacijo. V primeru ekstrasvazacije je treba takoj prekiniti dajanje zdravila in uporabiti centralno vensko linijo.

Če se zdravilo PHELINUN daje v velikih odmerkih s presaditvijo ali brez nje, je za preprečevanje ekstrasvazacije priporočljivo dajanje v obliki raztopine po centralni venski liniji.

Priporočljivo je, da se zdravilo PHELINUN v obliki koncentrata (5 mg/ml) počasi injicira v dovod hitro tekoče raztopine za infundiranje.

Če počasno injiciranje koncentrata (5 mg/ml) v hitro tekočo raztopino za infundiranje ni primerno, se zdravilo PHELINUN lahko daje dodatno razredčeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje v infuzijski vrečki s počasnim pretokom. Skupni čas od priprave raztopine do konca infundiranja ne sme presegati 1 ure in 30 minut. Če se infuzijska raztopina dodatno razredči, se zmanjša stabilnost zdravila PHELINUN in ob dvigu temperature se hitro poveča hitrost njegove razgradnje.

Priporočljivo je, da infuzija teče pri temperaturi pod 25 °C.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Citotoksične raztopine za injiciranje morajo pripraviti usposobljeni zdravstveni delavci, ki so večji ravnanja z alkilirajočimi učinkovinami, v pogojih, ki zagotavljajo varstvo okolja in varnost zdravstvenega delavca.

Zdravilo PHELINUN je treba za uporabo pripraviti v temu namenjenem prostoru za pripravo. Zdravstveni delavci morajo imeti primerno opremo, vključno z oblačili z dolgimi rokavi, zaščito za obraz, zaščitnim pokrivalom, zaščitnimi očali, sterilnimi rokavicami za enkratno uporabo, podlago za zaščito delovne površine, vsebniki in vrečkami za zbiranje odpadkov. Pri ravnanju s poškodovanimi vsebniki je treba upoštevati enake previdnostne ukrepe in z njimi ravnati kot s kontaminiranimi odpadki. Z izločki in izbruhanimi je treba ravnati previdno. Noseče osebe je treba opozoriti in se mora izogibati ravnanju z zdravilom PHELINUN.

Ob nenamernem stiku zdravila PHELINUN s kožo prizadeto mesto takoj sperite z milom in vodo.

Ob nenamernem stiku z očmi ali sluznicami prizadeti predel sperite z obilico vode.

Izogibajte se vdihavanju zdravila.

Ostanke zdravila in vse snovi, ki so bile uporabljene za rekonstitucijo in dajanje, je treba zavreči v skladu s standardnimi postopki, ki veljajo za citotoksična zdravila, ob upoštevanju lokalnih predpisov s področja ravnanja z nevarnimi snovmi.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (samo v okviru zdravljenja pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic) in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Melfalan lahko povzroči lokalno poškodbo tkiva. Če pride do ekstravazacije, ga ne smete dajati z neposrednim injiciranjem v periferno veno (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo PHELINUN je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so se pred kratkim zdravili z radioterapijo ali kemoterapijo, ker je pri njih povečana toksičnost za kostni mozeg.

Resen zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z melfalanom, je venookluzivna bolezen jeter.

Tveganje je lahko povečano pri bolnikih, ki so pred obsevanjem prejeli tri ali več ciklov kemoterapije ali pri tistih, ki so jim predhodno presadili progenitorske celice (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje

Ker je melfalan močna mielosupresivna učinkovina, je zaradi preprečevanja čezmerne mielosupresije in tveganja za ireverzibilno aplazijo kostnega mozga ali ireverzibilno odpoved kostnega mozga ključno pozorno spremljanje števila krvnih celic.

Citopenija se lahko stopnjuje tudi po ustavitvi zdravljenja. Zdravljenje je treba zato ob prvem znaku nenormalnega, velikega zmanjšanja števila levkocitov ali ob hudi trombocitopeniji začasno prekiniti.

Bolnikom je priporočljivo zagotoviti zadostno hidracijo in forsirano diurezo ter profilaktično dajanje protimikrobnih učinkovin (protibakterijskih, protiglivičnih, protivirusnih). Po potrebi je treba razmisliti o dajanju krvnih pripravkov.

Pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke zdravila PHELINUN, je priporočljivo spremljati splošno in renalno stanje.

Pri bolnikih, ki prejemajo velike intravenske odmerke zdravila PHELINUN v kombinaciji z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic, so driska, bruhanje in stomatitis neželeni učinki, zaradi katerih je treba omejiti odmerke. Zdi se, da predhodno zdravljenje s ciklofosfamidom zmanjša resnost škodljivih učinkov na prebavilih, ki jih povzročijo veliki odmerki zdravila PHELINUN. Za podrobnosti glejte literaturo.

Mutagenost

Melfalan je mutagen pri živalih in je povzročil kromosomske nepravilnosti pri bolnikih, ki so jih zdravili s tem zdravilom.

Rakotvornost

Akutna mieloična levkemija (AML) in mielodisplastični sindromi.

Literatura navaja, da je melfalan levkemogen (akutna levkemija in mielodisplastični sindromi). Po zdravljenju bolezni, kot so amiloidoza, maligni melanom, diseminirani plazmocitom, makroglobulinemija, sindrom hladnih aglutininov in rak jajčnikov z melfalanom, so poročali o pojavu akutne levkemije.

Pri presoji uporabe melfalana je treba pretehtati razmerje med levkemogenim tveganjem in potencialno terapevtsko koristjo, še zlasti pri uporabi melfalana v kombinaciji s talidomidom ali lenalidomidom in prednizonom, saj je bilo ugotovljeno, da te kombinacije povečujejo levkemogeno tveganje. Pred zdravljenjem, med njim in po njem mora zdravnik pregledati bolnike z običajnimi preiskavami za zgodnje odkrivanje raka in po potrebi začeti zdravljenje.

Solidni tumorji

Uporabo alkilirajočih agensov povezujejo z razvojem drugega primarnega malignoma (second primary malignancy - SPM). Uporabo melfalana, zlasti v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom, v manjši meri pa v kombinaciji s talidomidom in prednizonom, povezujejo s povečanim tveganjem za solidne SPM pri starejših bolnikih z novougotovljenim diseminiranim plazmicitomom.

Trombembolični zapleti

Uporabo melfalana v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali talidomidom ali deksametazonom povezujejo s povečanim tveganjem za trombembolične zaplete.

Zlasti pri bolnikih s povečanimi dejavniki tveganja za trombozo je treba upoštevati antitrombotične profilaktične ukrepe (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Okvara ledvic

Ker imajo lahko bolniki z okvaro ledvic izrazito suprimiran kostni mozeg, jih je treba skrbno spremljati.

Očistek melfalana je lahko pri bolnikih z okvaro ledvic zmanjšan, pojavi pa se lahko tudi uremična supresija kostnega mozga. Pri njih bo morda treba zmanjšati odmerek, zato je treba te bolnike skrbno nadzorovati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost melfalana pred alogensko HSCT pri otrocih z akutno mieloično levkemijo, mlajših od 2 let, še nista bili dokazani, saj se o varnosti in celokupnem preživetju za to starostno kategorijo ne poroča ločeno (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Varnost in učinkovitost melfalana kot dela sheme za pripravo na alogensko HSCT pri otrocih z ALL, mlajših od 2 let, nista bili dokazani.

Melfalan se v okviru sheme za pripravo na alogensko HSCT ne sme uporabljati pri mladostnikih z AML, starejših od 12 let, zaradi povečane stopnje s presaditvijo povezane umrljivosti (glejte poglavje 5.1).

Etanol

PHELINUN 50 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala z vehiklom vsebuje 0,4 g alkohola (etanola), kar ustreza 42 mg/ml (0,42 % m/v). Količina alkohola v 10 ml tega zdravila ustreza 10 ml piva ali 4 ml vina.

PHELINUN 200 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala z vehiklom vsebuje 1,6 g alkohola (etanola), kar ustreza 42 mg/ml (0,42 % m/v). Količina alkohola v 40 ml tega zdravila ustreza 40 ml piva ali 17 ml vina.

Za primerjavo, pri odrasli osebi, ki spiže kozarec vina ali 500 ml piva, bo koncentracija alkohola v krvi verjetno približno 50 mg/100 ml.

Sočasno dajanje z zdravili, ki vsebujejo propilenglikol ali etanol, lahko povzroči kopičenje etanola in sproži neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih z majhno ali nerazvito presnovno sposobnostjo.

Odrasli

Pri odmerku 200 mg/m² tega zdravila, ki ga prejme odrasla oseba s telesno maso 70 kg, bo izpostavljenost etanolu 40 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 6,67 mg/100 ml.

Količina alkohola v tem zdravilu pri odraslih verjetno ne bo imela nobenih učinkov.

Otroci in mladostniki

Pri odmerku 240 mg/m² tega zdravila, ki ga prejme otrok, star 8 let, s telesno maso 30 kg, bo izpostavljenost etanolu 76,8 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 12,8 mg/100 ml.

Pri odmerku 240 mg/m² tega zdravila, ki ga prejme mladostnik, star 12 let, s telesno maso 40 kg, b bo izpostavljenost etanolu 110 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 18,3 mg/100 ml.

Alkohol v tem zdravilu bo verjetno vplival na otroke in mladostnike. Učinki lahko vključujejo zaspanost in spremembe v vedenju. Lahko tudi poslabša njihovo sposobnost koncentracije in sodelovanja pri telesnih dejavnostih.

To je treba upoštevati pri otrocih in mladostnikih ter ogroženih skupinah, kot so bolniki z boleznijo jeter ali epilepsijo.

Propilenglikol

PHELINUN 50 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje 6,2 g propilenglikola v 10 ml vehikla, kar ustreza 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje 24,9 g propilenglikola v 40 ml vehikla, kar ustreza 0,62 g/ml.

Sočasno dajanje s katerim koli substratom alkohol-dehidrogenaze, npr. etanolom, lahko pri otrocih, mlajših od 5 let, povzroči resne neželene učinke.

Propilenglikol ni kazal škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja ali na razvoj pri živalih ali ljudeh, lahko pa pride do ploda in našli so ga v materinem mleku. Zaradi tega se je treba o dajanju propilenglikola nosečnicam in doječim materam odločati individualno.

Pri bolnikih z oslabiljeno ledvično ali jetrno funkcijo je potreben medicinski nadzor, saj so poročali o različnih neželenih učinkih, povezanih z propilenglikolom, kot so ledvična disfunkcija (akutna tubularna nekroza), akutna ledvična odpoved in jetrna disfunkcija.

Pri uporabi velikih odmerkov ali dolgotrajni uporabi propilenglikola so poročali o različnih neželenih učinkih, kot npr. hiperosmolarnost, laktacidoza, ledvična disfunkcija (akutna tubularna nekroza), akutna ledvična odpoved, kardiotsičnost (aritmija, hipotenzija), motnje osrednjega živčevja (depresija, koma, epileptični napadi), respiratorna depresija, dispneja, jetrna disfunkcija, hemolitična reakcija (intravaskularna hemoliza) in hemoglobinurija ali multisistemska organska disfunkcija.

Neželeni učinki običajno izzvenijo po opustitvi propilenglikola, v hujših primerih pa šele po hemodializi.

Potrebno je klinično spremljanje.

Natrij

PHELINUN 50 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni, „brez natrija“.

PHELINUN 200 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

To zdravilo vsebuje 62,52 mg natrija na vialo, kar je enako 3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nalidiksna kislina

Intravensko dajanje velikih odmerkov zdravila PHELINUN v kombinaciji z nalidiksno kislino je pri otrocih povzročilo hemoragični enterokolitis s smrtnim izidom.

Busulfan

Pri pediatrični populaciji so v zvezi s shemo busulfana in melfalana poročali, da lahko dajanje melfalana manj kot 24 ur po zadnjem peroralnem dajanju busulfana vpliva na razvoj toksičnosti.

Ciklosporin

Pri bolnikih, ki so jih na presaditev kostnega mozga pripravili z velikimi odmerki melfalana in so nato prejeli ciklosporin za preprečevanje boleznih presadka proti gostitelju, so poročali o oslABLJENI ledvični funkciji.

Oslabljena živa cepiva

Poročali so o tveganju za generalizirano bolezen, ki lahko pripelje do smrtnega izida. Tveganje je povečano pri bolnikih, ki so že imunsko oslABLJENI zaradi osnovne bolezni. Treba je uporabljati inaktivirana cepiva, če obstajajo (poliomielitis).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Tako kot pri vseh citotoksičnih zdravilih morajo bolniki in bolnice, ki prejemajo melfalan, do šest mesecev po koncu zdravljenja uporabljati učinkovite in zanesljive metode kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi melfalana pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Tveganje pri ljudeh ni znano, vendar pa zaradi mutagenih lastnosti in strukturne podobnosti melfalana z znanimi teratogenimi spojinami obstaja možnost, da melfalan povzroči prirojene malformacije pri potomstvu zdravljenih bolnikov.

Med nosečnostjo se je treba melfalanu kot zdravilu proti raku, če je le mogoče, izogibati, še posebej v prvem trimesečju. V vsakem primeru je treba oceniti, ali koristi zdravljenja odtehtajo morebitno tveganje za plod.

Presaditev krvotvornih matičnih celic je kontraindicirana pri nosečnicah. Melfalan je zato med nosečnostjo pri tej indikaciji kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se melfalan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi mutagenih lastnosti je melfalan kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Melfalan povzroča supresijo ovarijske funkcije pri ženskah pred menopavzo, kar pri velikem številu bolnic povzroči amenorejo.

Dokazi iz študij na živalih kažejo, da lahko melfalan škodljivo vpliva na spermatogenezo (glejte poglavje 5.3). Mogoče je torej, da melfalan pri moških bolnikih povzroči prehodno ali trajno neplodnost. Pred zdravljenjem je priporočljiva krioprezervacija semen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Melfalan ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Verjetno je, da lahko na to sposobnost vplivajo nekateri neželeni učinki melfalana, npr. navzea in bruhanje. To zdravilo vsebuje tudi alkohol, ki lahko vpliva na otroke in mladostnike (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili hematološka in gastrointestinalna toksičnost ter motnje imunskega sistema, ki so jih šteli za pričakovane posledice mielosupresije. Okužbe ter akutna in kronična bolezen presadka proti gostitelju (Graft versus Host Disease - GvHD) so bili glavni poročani vzroki obolevnosti in umrljivosti pri uporabi zdravila pred alogensko HSCT. Pogosto so poročali tudi o odpovedi kostnega mozga, stomatitisu, vnetju sluznice, gastrointestinalni krvavitvi, driski, navzei, bruhanju, amenoreji, motnjah delovanja jajčnikov in prezgodnji menopavzi.

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, so bili zbrani iz informacij, priloženih drugim zdravilom, ki vsebujejo melfalan, pregledane objavljene literature in evropske podatkovne zbirke EudraVigilance v zvezi z uporabo melfalana kot dela kombiniranih shem pri zdravljenju z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Razen Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize, ki sta bila opažena pri samo enem bolniku, so o neželenih učinkih, navedenih v naslednji preglednici, poročali pri vsaj dveh bolnikih.

Kar zadeva pogostnost so učinki opredeljeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in učinki z neznanom pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| Organski sistem | Pogostnost | Neželeni učinki |
|--|--------------------|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni | pogosti | okužba |
| | občasni | septični šok |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) | občasni | sekundarni primarni malignom, sekundarna akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindrom |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | zelo pogosti | mielosupresija, ki vodi v nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo |
| | občasni | trombotična mikroangiopatija |
| | redki | hemolitična anemija |
| Bolezni imunskega sistema | zelo pogosti | akutna bolezen presadka proti gostitelju, kronična bolezen presadka proti gostitelju |
| | redki | preobčutljivost (urtikarija, edem, kožni izpuščaj, anafilaktični šok) |
| | neznana pogostnost | hemofagocitna limfohistiocitoza |
| Bolezni živčevja | občasni | intrakranialna krvavitev |
| Srčne bolezni | redki | srčni zastoj |
| | neznana pogostnost | srčno popuščanje, kardiomiopatija, perikardialni izliv |
| Žilne bolezni | neznana pogostnost | krvavitev, globoka venska tromboza in pljučna embolija |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | občasni | intersticijska pljučna bolezen, pljučna fibroza, sindrom idiopatske pljučnice, pljučna krvavitev, odpoved dihal, sindrom akutne dihalne stiske, pnevmonitis |
| | neznana pogostnost | pljučna hipertenzija |
| Bolezni prebavil | pogosti | driska, navzea, bruhanje, stomatitis, gastrointestinalna krvavitev |
| | občasni | hepatotoksičnost, venookluzivna bolezen jeter |

| Organski sistem | Pogostnost | Neželeni učinki |
|--|--------------------|--|
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | redki | nenormalen izvid preiskav delovanja jeter, zlatenica |
| Bolezni kože in podkožja | zelo pogosti | alopecija po velikem odmerku |
| | pogosti | alopecija po običajnem odmerku |
| | občasni | makulopapulozni izpuščaj, alopecija |
| | redki | pruritus |
| | neznana pogostnost | Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza |
| Bolezni sečil | občasni | akutna poškodba ledvic, okvara ledvic |
| | neznana pogostnost | hemoragični cistitis, nefrotski sindrom |
| Motnje reprodukcije in dojk | pogosti | amenoreja, odpoved jajčnikov, motnja jajčnikov, prezgodnja menopavza, azoospermija |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | pogosti | vnetje sluznice, sindrom disfunkcije več organov, pireksija |
| | občasni | občutek vročine, parestezije |
| Preiskave | neznana pogostnost | povišanje vrednosti kreatinina v krvi |

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe in GvHD, ki sicer niso bile neposredno povezane z melfalanom, so bile glavni vzroki obolevnosti in umrljivosti, še zlasti pri uporabi zdravila pred alogensko presaditvijo.

Infekcijske in parazitske bolezni

Pri vseh bolnikih v ciljni populaciji obstaja zaradi stanja imunske pomanjkljivosti tveganje za okužbo. Mielosupresija in imunosupresivni učinki, ki jih povzroča melfalan, lahko prispevajo k nastanku okužb, ki se lahko pri najtežjem poteku bolezni končajo s smrtjo. Koristno je lahko razmisliti o profilaktičnih ukrepih, kot je dajanje protimikrobnih učinkovin.

Bolezen presadka proti gostitelju

Bolezen presadka proti gostitelju (GvHD) je pri alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic zelo pogost zaplet. Akutna ali kronična GvHD nastane pri do 60 % bolnikov. Resnost GvHD lahko sega od blage do smrtne pri najtežjem poteku bolezni. Pojav GvHD je mogoče preprečiti s profilaktičnim imunosupresivnim zdravljenjem po presaditvi hematopoetskih matičnih celic.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Glede na opredeljena varnostna poročila v literaturi se zdi, da je pediatrična populacija bolj dovzetna za nastanek respiratornih zapletov kot odrasli. Zlasti so poročali o več smrtnih respiratornih zapletih pri dojenčkih, mlajših od 2 let, kot pri otrocih in mladostnikih.

Bolezni prebavil

Glede na opredeljena varnostna poročila v literaturi se zdi, da je pediatrična populacija bolj dovzetna za nastanek gastrointestinalnih zapletov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da o vseh domnevnih neželenih učinkih zdravila poročajo prek nacionalnega centra za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Gastrointestinalni simptomi, vključno z navzeo in bruhanjem, so najverjetnejši znaki prevelikega intravenskega odmerjanja. Pride lahko tudi do poškodbe gastrointestinalne sluznice. Po prevelikem intravenskem odmerjanju so poročali o driski, ki je bila občasno krvava. Glavni toksični učinek je supresija kostnega mozga, katere posledica so anemija, nevtropenija in trombocitopenija.

Zdravljenje

Ni specifičnega antidota. Vsaj štiri tedne po prevelikem odmerjanju in dokler se ne pokažejo znaki okrevanja, je treba skrbno spremljati krvno sliko.

Zdravljenje mora biti simptomatsko: transfuzija krvi, antibiotično zdravljenje, po potrebi krvotvorni rastni dejavniki

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), alkilirajoči citostatiki, analogi dušikovih iperitov. Oznaka ATC: L01AA03.

Mehanizem delovanja

Melfalan je bifunkcionalna alkilirajoča učinkovina, ki preprečuje ločevanje in replikacijo DNK. Nastanek karbonijevih intermediatov iz obeh bis-2-kloroetilnih skupin omogoča alkilacijo prek kovalentne vezave s 7-valentnim dušikom gvanina na DNK, kar ustvari navzkrižno vez med obema vijačnicama DNK ter s tem prepreči celično replikacijo.

Klinična učinkovitost in varnost

Dokumentacija o varnosti in učinkovitosti zdravila PHELINUN v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili temelji na pregledu literature. Skupno so v študijah poročali o učinkovitosti pri 3096 bolnikih, od katerih jih je bilo 607 iz študij, v katerih so o rezultatih poročali samo v pediatrični populaciji (pri mlajših od 18 let). Opazovani dogodki v teh študijah so bili celokupno preživetje (overall survival – OS), preživetje brez bolezni (disease-free survival – DFS), preživetje brez dogodka (event-free survival – EFS) in umrljivost brez ponovitve bolezni (non-relapse mortality – NRM). V nadaljevanju so za odraslo in pediatrično populacijo ločeno povzeti rezultati objavljenih kliničnih študij, ki podpirajo učinkovitost melfalana.

Odrasli

Baron in drugi, 2015

V tej retrospektivni študiji, ki jo je izvedla delovna skupina za akutno levkemijo Evropske skupine za presaditev krvi in kostnega mozga, so primerjali rezultate pri kohorti 394 bolnikov z AML, ki so prejeli presadek krvotvornih matičnih celic od sorojenca po pripravljalni terapiji s fludarabinom in busulfanom (n = 218) ali fludarabinom in melfalanom (n = 176). Odmerek busulfana je znašal od 7,1 do 8,9 mg/kg (peroralno) ali od 6,0 do 6,9 mg/kg (intravensko); odmerek melfalana pa od 130 do 150 mg/m². Obe kombinaciji se štejeta za terapijo RIC.

Pri bolnikih z AML so ugotovili statistično značilno zmanjšanje tveganja za ponovitev po 2 letih pri fludarabinu/melfalanu (FM) v primerjavi s fludarabinom/busulfanom (FB) (FM 20 %, FB 30%; $p = 0,007$), kar so potrdili z multivariatno analizo (HR 0,5; 95-% IZ 0,3–0,8; $p = 0,01$).

Kawamura in drugi, 2017

V tej retrospektivni študiji, izvedeni na Japonskem, so primerjali rezultate presaditve pri bolnikih, starih 50 let ali več, z AML, ALL ali MDS po pripravljani terapiji s fludarabinom in melfalanom (140 mg/m² i.v.) (FM, n = 423), fludarabinom in srednjimi odmerki busulfana (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n = 463) ter fludarabinom in velikimi odmerki busulfana (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n = 721). FM in FB2 se štejeta za terapijo RIC, FB4 pa se šteje za terapijo MAC. Pri bolnikih z AML/ALL/MDS so ugotovili statistično značilno zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni tri leta po terapiji s fludarabinom in melfalanom v primerjavi s fludarabinom in srednjim odmerkom busulfana (FB2) (FM 27,4 %, FB2 37,2 %, $p = 0,0027$), kar so potrdili z multivariatno analizo (HR 0,56, 95-% IZ 0,42–0,74, $p < 0,001$).

Eom in drugi, 2013

V tej študiji s kontrolno skupino, ki je bila izvedena v Južni Koreji pri bolnikih z velikim tveganjem za ALL v prvi ali drugi popolni remisiji, so primerjali rezultate po presaditvi krvotvornih matičnih celic po izvedeni pripravljani terapiji RIC (melfalan 140 mg/m² in fludarabin 150 mg/m²; n = 60) ali terapiji MAC (TBI 13,2 Gy + ciklofosamid 120 mg/kg; n=120). Stopnja celokupnega preživetja po petih letih po terapiji s fludarabinom in melfalanom je bila 54,5 %. Pri stopnji celokupnega preživetja med kombinacijo fludarabina in melfalana in kombinacijo TBI in ciklofosamida ni bilo statistično značilne razlike, čeprav so bolniki, ki so prejeli terapijo RIC, starejši ali imajo več pridruženih bolezni, zaradi česar niso primerni za mieloablacijsko pripravljano terapijo.

Pediatrična populacija

Maligne hematološke bolezni

Tri retrospektivne študije so pokazale varnost in učinkovitost zdravila PHELINUN v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili pred alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic v pediatrični populaciji z malignimi hematološkimi boleznimi, vključno z AML in MDS.

Lucchini in sod. 2017

V tej retrospektivni študiji, ki jo je izvedla delovna skupina za akutno levkemijo Evropske skupine za presaditev krvi in kostnega mozga, so primerjali rezultate pri otrocih, starejših od 2 let in mlajših od 18 let, pri katerih je bila opravljena prva alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic skladnega sorodnika ali nesorodnega darovalca pri AML v CR1 po predhodnem prejemanju busulfana, ciklofosamida in melfalana (140 mg/m²) (n = 133), busulfana in ciklofosamida (n = 389) ali TBI in ciklofosamida (n = 109). Vse terapije se štejejo za terapijo MAC.

Ugotovljeno je bilo statistično značilno zmanjšanje stopnje ponovitev po petih letih pri kombinaciji busulfana, ciklofosamida in melfalana (BuCyMel) v primerjavi s kombinacijama TBI in ciklofosamida (TBICy) ter busulfana in ciklofosamida (BuCy): (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %; $p < 0,01$) potrjeno z multivariatno analizo (OR 0,44, 95-% IZ 0,25–0,80; $p < 0,01$).

Po petih letih sta bila delež celokupnega preživetja in delež umrljivosti brez ponovitve bolezni pri shemi BuCyMel 76,6 % in 10,8 %, brez statistično značilnih razlik v multivariatni analizi deleža celokupnega preživetja ali umrljivosti brez ponovitve po petih letih.

Locatelli in drugi, 2015

V tej retrospektivni študiji, ki jo je izvedla skupina AIEOP, so analizirali rezultate 143 otrok, vključno z 39 bolniki, starimi od 0 do 1 leta, ter 17 bolniki, starimi od enega do dveh let, ki so prejeli alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic za utrditev remisije po doseženem CR1 pri AML. Pripravljana terapija je zajemala busulfan, ciklofosamid in melfalan (140 mg/m²).

V analizi podskupin različnih starostnih kategorij (< 1 leto, 1–2 leti, 2–10 let, > 10 let) po osmih letih ni bilo statistično značilne razlike v preživetju brez bolezni. O analizi povezave med starostjo in opazovanima dogodkoma celokupnim preživetjem in umrljivostjo zaradi presaditve (transplant-related mortality - TRM), niso poročali.

Strahm in drugi, 2011

V tej retrospektivni študiji, ki jo je izvedla Evropska delovna skupina za MDS v otroštvu, so analizirali 97 otrok z MDS, zdravljenih z alogensko transplantacijo krvotvornih matičnih celic po indukciji z BuCyMel (140 mg/m² melfalana v enkratnem odmerku). Po petih letih je bil delež celokupnega preživetja 63 %, delež preživetja brez dogodka 59 % in delež ponovitev bolezni 21 %.

V študijo, ki so jo leta 2017 izvedli Lucchini in drugi, niso bili vključeni otroci, mlajši od dveh let, v študiji, ki so jo leta 2015 izvedli Locatelli in drugi, pa za to starostno kategorijo niso ločeno poročali o celokupnem preživetju, podatkih o varnosti in umrljivosti zaradi presaditve (TRM). Poleg tega so v študiji, v kateri so Sauer in drugi leta 2019 ocenjevali shemo BuCyMel pri otrocih z AML, je umrljivost zaradi presaditve korelirala s starostjo in je znašala 9 % pri otrocih, mlajših od 12 let, ter 31 % pri starejših otrocih in mladostnikih. Varnost in učinkovitost pri otrocih, mlajših od 2 let, torej nista dokazani, pri otrocih z AML, starejših od 12 let, pa se melfalana ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Nemaligne hematološke bolezni

V desetih študijah so ocenjevali varnost in učinkovitost zdravila PHELINUN v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili pred alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri skupno 504 bolnikih, vključno s pediatrično populacijo (starostni razpon od 2 mesecev do 18 let) z nemaligimi hematološkimi boleznimi, vključno s talasemijo, anemijo srpastih celic, hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH) in na kromosom X vezano limfoproliferativno boleznijo, kombinirano imunsko pomanjkljivostjo in običajno spremenljivo imunsko pomanjkljivostjo, hudo kombinirano imunsko pomanjkljivostjo (SCID), odpovedjo kostnega mozga, ki ni bila povezana s Fanconijevo anemijo, in presnovnimi motnjami.

V večini študij je bila uporabljena terapija RIC z alemtuzumabom, fludarabinom in melfalanom v odmerku 140 mg/m². Največjo študijo so izvedli Marsh in drugi leta 2015.

Marsh in drugi, 2015

V tej retrospektivni študiji alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic pri nemaligih hematoloških boleznih je 210 otrok prejelo terapijo RIC z alemtuzumabom, fludarabinom in melfalanom v odmerku 140 mg/m². Po enem letu so poročali o 78-odstotnem celokupnem preživetju, po treh letih pa o 69-odstotnem celokupnem preživetju. Po treh letih je bil delež preživetja brez dogodka 84 % pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena transplantacija celic HLA-skladnega sorodnega darovalca, v primerjavi s 64 %, 57 % in 14 % pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena presaditev celic skladnega nesorodnega darovalca, darovalca z neskladnostjo v enem alelu ali darovalca z neskladnostjo v dveh alelih ($p < 0,001$). Pet odstotkov bolnikov je zaradi odpovedi presadka potrebovalo ponovno presaditev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija peroralnega melfalana je zelo variabilna kar zadeva čas prvega pojava zdravila v plazmi in najvišjo plazemsko koncentracijo.

V študijah absolutne biološke uporabnosti melfalana je povprečna absolutna biološka uporabnost znašala od 56 do 85 %.

Da bi se izognili variabilnosti v absorpciji, povezani z mieloablacijskim zdravljenjem, se lahko uporabi intravensko dajanje.

Porazdelitev

Melfalan so porazdelili v večino tkiv telesa. Na plazemske beljakovine se veže zmerno, pri čemer navajajo 69–78 % vezavo. Podatki kažejo, da je vezava na beljakovine v območju plazemskih koncentracij, ugotovljenih pri zdravljenju s standardnimi odmerki, linearna, vendar pa lahko v območju koncentracij, ugotovljenih pri zdravljenju z velikimi odmerki, postane odvisna od koncentracije. Glavna vezavna beljakovina je serumski albumin, ki predstavlja približno od 55 do 60 % vezave, 20 % pa se veže na α 1-kisli glikoprotein. Poleg tega so študije vezave melfalana pokazale obstoj ireverzibilne komponente, ki jo je mogoče pripisati alkilacijski reakciji s plazemskimi beljakovinami.

Pri 28 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so pri 2- do 20-minutni infuziji prejeli odmerke od 70 do 200 mg/m² telesne površine, sta bila povprečna porazdelitvena volumna v stanju dinamičnega ravnovesja in v centralnem kompartmentu 40,2 ± 18,3 litra oz. 18,2 ± 11,7 litra.

Melfalan le v majhni meri prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Več raziskovalcev je vzorčilo cerebrospinalno tekočino in niso ugotovili merljive ravni zdravila. V študiji z enkratnimi velikimi odmerki pri otrocih pa so v cerebrospinalni tekočini ugotovili nizko koncentracijo (pribl. 10 % plazemske ravni).

Biotransformacija

Najpomembnejša presnovna pot pri človeku je kemična hidroliza melfalana v monohidroksimelfalan in dihidroksimelfalan. Ta dva presnovki sta neaktivna.

Podatki *in vivo* in *in vitro* kažejo, da je glavna determinanta razpolovnega časa zdravila pri človeku spontana razgradnja in ne encimska presnova.

Izločanje

Pri 15 otrocih in 11 odraslih, ki so prejeli intravenski melfalan v velikih odmerkih (140 mg/m² telesne površine) s forsirano diurezo, sta bila ugotovljena povprečni začetni in končni razpolovni čas 6,5 ± 3,6 min oziroma 41,4 ± 16,5 min. Pri 28 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so z 2- do 20-minutno infuzijo prejeli odmerke od 70 do 200 mg/m², so izmerili povprečni začetni in končni razpolovni čas 8,8 ± 6,6 min oziroma 73,1 ± 45,9 min. Povprečni očistek je bil 564,6 ± 159,1 ml/min.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Očistek melfalana je lahko pri okvari ledvic zmanjšan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Starejše osebe

Med starostjo in očistkom melfalana ali končnim razpolovnim časom izločanja melfalana niso dokazali korelacije (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost

Melfalan je bil mutagen pri bakteriji *Salmonella typhimurium*. Melfalan je povzročil kromosomske aberacije *in vitro* (sesalske celice) in *in vivo* (glodavci).

Klinični podatki o potencialni toksičnosti melfalana so navedeni v poglavjih 4.4 in 4.6.

Rakotvornost

Melfalan je tako kot druge alkilirajoče učinkovine levkemogen. Po zdravljenju bolezni, kot so amiloidoza, maligni melanom, multipli melanom, makroglobulinemija, sindrom hladnih aglutininov in rak jajčnikov, z melfalanom so poročali o pojavu akutne levkemije.

Potencialno terapevtsko korist uporabe melfalana je treba pretehtati glede na morebitno tveganje.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in plodnost

Melfalan je bil teratogen v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah po izpostavljenosti enkratnemu odmerku. V študijah z večkratnimi odmerki je bil melfalan toksičen za samico in je povzročil prirojene malformacije.

Enkratni odmerek melfalana pri samcih miši je deloval citotoksično na spermije in v njih povzročil kromosomske nepravilnosti. Pri samicah miši je bilo ugotovljeno zmanjšanje števila mladičev v leglu. Po okrevanju se je število mladičev v leglu zmanjšalo tudi s časom, kar so povezali z manjšim številom foliklov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
povidon

Vehikel

voda za injekcije
propilenglikol
etanol
natrijev citrat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo PHELINUN ni združljivo z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo glukozo. Priporočena je samo uporaba 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

PHELINUN 50 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

Neodprta viala
3 leta

PHELINUN 200 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

Neodprta viala
3 leta

Po rekonstituciji in redčenju

Po rekonstituciji in redčenju je bila kemična in fizikalna stabilnost dokazana za 1 uro in 30 minut pri 25 °C. Skupni čas od rekonstitucije in redčenja do konca infuzije zato ne sme presegati 1 ure in 30 minut. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

Rekonstituirane raztopine ne smete shranjevati v hladilniku, saj bi to povzročilo obarjanje.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Prašek

Viala iz stekla tipa I s prevlečenim gumijastim zamaškom iz klorobutila, zaprta z aluminijasto snemno zaporko.

Vehikel

Viala iz stekla tipa I s prevlečenim gumijastim zamaškom iz klorobutila, zaprta z aluminijasto snemno zaporko.

Velikost pakiranja: ena viala, ki vsebuje 50 mg ali 200 mg melfalana, in ena viala, ki vsebuje 10 ml ali 40 ml vehikla.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava raztopine zdravila PHELINUN

Prašek je treba takoj po odprtju vial rekonstituirati.

Zdravilo PHELINUN je treba pripraviti pri temperaturi pod 25 °C z rekonstitucijo liofiliziranega praška z 10 ml ali 40 ml vehikla in ga nemudoma dobro pretresti, da nastane bistra raztopina brez vidnih delcev. Uporabi se lahko samo bistra raztopina brez delcev.

Razen če se koncentrat daje v hitro tekočo infuzijsko raztopino skozi dovod za injiciranje, je treba rekonstituirano raztopino pred dajanjem dodatno razredčiti z ustrežno količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje do končne koncentracije med 0,45 in 4,0 mg/ml.

Stabilnost koncentrata in raztopine zdravila PHELINUN je nizka, zato ga je treba pripraviti tik pred uporabo.

Najdaljši čas med rekonstitucijo in redčenjem raztopine v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injiciranje in koncem infundiranja je 1 ura 30 minut.

Ravnanje z zdravilom in odstranjevanje

Zdravstveni delavci ali medicinsko osebje morajo upoštevati postopke za varno ravnanje z antineoplastičnimi učinkovinami in njihovo odstranjevanje ter upoštevati veljavna priporočila za citotoksična zdravila (glejte poglavje 4.2).

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Italija

Telefon: + 39 0240700445

E-naslov: adienne@adienne.com

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/20/1487/001

EU/1/20/1487/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 16. november 2020

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla

1. IME ZDRAVILA

PHELINUN 50 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje
melfalan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 50 mg melfalana (v obliki melfalanijevega klorida)
Končna koncentracija raztopine po rekonstituciji z 10 ml vehikla je 5 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek: klorovodikova kislina in povidon

Vehikel: voda za injekcije, propilenglikol, etanol in natrijev citrat. **Za več informacij glejte navodilo za uporabo.**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala s 50 mg praška
1 viala z 10 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji/redčenju je treba zdravilo uporabiti takoj.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1487/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PHELINUN 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

melfalan

intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično.

ADIENNE S.r.l. S.U.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala z vehiklom

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo PHELINUN 50 mg

2. POSTOPEK UPORABE

Samo za namen raztapljanja.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 ml

6. DRUGI PODATKI

ADIENNE S.r.l. S.U.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla

1. IME ZDRAVILA

PHELINUN 200 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje
melfalan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 200 mg melfalana (v obliki melfalanijevega klorida)
Končna koncentracija raztopine po rekonstituciji s 40 ml vehikla je 5 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek: klorovodikova kislina in povidon

Vehikel: voda za injekcije, propilenglikol, etanol in natrijev citrat. **Za več informacij glejte navodilo za uporabo.**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala z 200 mg praška
1 viala s 40 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji/redčenju je treba zdravilo uporabiti takoj.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1487/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

Viala s praškom

1. IME ZDRAVILA

PHELINUN 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

melfalan

intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 200 mg melfalana (v obliki melfalanijevega klorida)

Končna koncentracija raztopine po rekonstituciji s 40 ml vehikla je 5 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: klorovodikova kislina in povidon. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala z 200 mg praška

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po rekonstituciji je treba zdravilo uporabiti takoj.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1487/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala z vehiklom

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo PHELINUN 200 mg

2. POSTOPEK UPORABE

Samo za namen raztapljanja.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 ml

6. DRUGI PODATKI

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

PHELINUN 50 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje melfalan

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo PHELINUN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo PHELINUN
3. Kako uporabljati zdravilo PHELINUN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PHELINUN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo PHELINUN in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo PHELINUN vsebuje učinkovino melfalan, ki spada v skupino zdravil, imenovanih citotoksična zdravila (imenujejo se tudi kemoterapija), in zmanjša število nekaterih celic.

Zdravilo PHELINUN se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili ali obsevanjem celotnega telesa za zdravljenje:

- različnih vrst raka kostnega mozga: diseminiranega plazmacitoma, akutne limfoblastne levkemije (imenovane tudi akutna limfocitna levkemija, ALL) in akutne mieloične levkemije (AML);
- malignega limfoma (Hodgkinovega limfoma in ne-Hodgkinovega limfoma) – raka, ki prizadene nekatere vrste levkocitov, imenovane limfociti (celice, ki se borijo proti okužbam);
- nevroblastoma, vrste raka, ki zraste iz nenormalnih živčnih celic v telesu;
- napredovalega raka jajčnikov;
- napredovalega raka dojk.

Zdravilo PHELINUN se v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili uporablja tudi kot pripravljalno zdravilo pred presaditvijo krvnih matičnih celic za zdravljenje raka pri odraslih ter raka in nerakavih boleznih krvi pri pediatrični populaciji.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo PHELINUN

Če imate kakršne koli pomisleke, se brez obotavljanja posvetujte z zdravnikom.

Zdravila PHELINUN ne smete prejeti

- če ste alergični na melfalan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči (samo pri zdravljenju pred presaditvijo krvnih matičnih celic) ali če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če se boste zdravili z melfalanom, se bo izvajalo skrbno spremljanje krvi, saj je to zdravilo močan citotoksik, ki povzroči izrazito zmanjšanje števila krvnih celic.

Pred zdravljenjem z melfalanom povejte zdravniku, če za vas velja karkoli od naslednjega:

- če ste pred kratkim prejeli radioterapijo ali zdravila proti raku, saj pogosto zmanjšajo število krvnih celic;
- če imate znake okužbe (vročina, mrzlica idr.). Če se boste zdravili z melfalanom, vam bo zdravnik za preprečevanje okužb morda predpisal zdravila, kot so antibiotiki, antimikotiki ali antivirotopiki. Zdravnik bo morda razmislil tudi o tem, da bi vam dal krvne pripravke (npr. rdeče krvne celice in trombocite).
- če boste cepljeni ali ste bili cepljeni pred kratkim. Nekatera živa oslABLJena cepiva (npr. proti poliomielitisu, ošpicam, mumpsu in rdečkam) lahko namreč pri zdravljenju z melfalanom povzročijo okužbo.
- če imate težave z ledvicami ali odpoved ledvic (vaše ledvice ne delujejo dovolj dobro). V tem primeru je treba odmerek zdravila PHELINUN zmanjšati.
- če ste kadarkoli imeli krvni strdek v žili (trombozo). Uporaba melfalana v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali talidomidom ali deksametazonom lahko poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov. Zdravnik se lahko odloči, da vam da zdravilo, da bi to preprečil.

Ko prejimate melfalan, sta priporočljivi zadostna hidracija in forsirana diureza (velika količina tekočin s kapalno infuzijo v veno).

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih je večje tveganje za pojav zapletov na dihalih ali prebavilih. Če se pojavijo težave z dihanjem ali prebavne motnje, to povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Melfalan se ne sme uporabljati kot pripravljeno zdravilo pred presaditvijo krvnih matičnih celic pri mladostnikih z akutno mieloično levkemijo, starejših od 12 let.

Varnost in učinkovitost uporabe melfalana kot pripravljalnega zdravila pred presaditvijo krvnih matičnih celic pri otrocih, mlajših od 2 let, za zdravljenje akutne mieloične levkemije in akutne limfoblastne levkemije nista dokazani.

Druga zdravila in zdravilo PHELINUN

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravnika ali farmacevta zlasti obvestite, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- druga citotoksična zdravila (kemoterapija);
- cepiva ali če ste bili cepljeni pred kratkim (glejte opozorila in previdnostne ukrepe) zaradi možne splošne bolezni, ki lahko pripelje do smrtnega izida;
- nalidiksno kislino (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb sečil). Pri otrocih lahko v kombinaciji z melfalanom povzroči hemoragični enterokolitis s smrtnim izidom;
- busulfan (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst raka). Pri otrocih so poročali, da lahko dajanje melfalana manj kot 24 ur po zadnjem peroralnem odmerku busulfana povzroči toksične učinke.

Pri uporabi ciklosporina za preprečevanje bolezni presadka proti gostitelju po presaditvi krvnih matičnih celic so poročali o primerih oslABLJene ledvične funkcije.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Nosečnost

Presaditev krvnih matičnih celic je kontraindicirana pri nosečnicah. Pri drugih indikacijah zdravljenje z melfalanom v nosečnosti ni priporočljivo, saj lahko povzroči trajne okvare ploda.

Če ste že noseči, se je pred dajanjem melfalana pomembno pogovoriti z zdravnikom. Z zdravnikom se pogovorite o tveganjih in koristih zdravljenja z melfalanom za vas in vašega otroka.

Med zdravljenjem z melfalanom in še 6 mesecev po njem morate upoštevati ustrezne kontracepcijske previdnostne ukrepe za preprečevanje nosečnosti.

Dojenje

Ni še znano, ali se melfalan izloča v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom PHELINUN ne dojite.

Plodnost

Melfalan lahko vpliva na jajčnike ali seme, kar lahko povzroči neplodnost (nezmožnost zanositve). Pri ženskah se lahko ovulacija in menstruacija ustavita (amenoreja). Študije na živalih kažejo, da so lahko pri moških semenčice odsotne ali manj številne. Moškim zato svetujemo, da se pred zdravljenjem posvetujejo glede shranjevanja semena.

Moška in ženska kontracepcija

Priporočljivo je, da moški in ženske, ki prejemajo melfalan, med zdravljenjem in še do 6 mesecev po njem uporabljajo učinkovite kontracepcijske ukrepe.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroči slabost in bruhanje, kar lahko zmanjša sposobnost upravljanja vozil in strojev. To zdravilo vsebuje tudi alkohol, ki lahko vpliva na otroke in mladostnike (za več o tem glejte nadaljnje besedilo).

Zdravilo PHELINUN vsebuje etanol (alkohol)

To zdravilo vsebuje 0,4 g alkohola (etanola) v vsaki viali z vehiklom, kar ustreza 42 mg/ml (0,42 % m/v). Količina alkohola v viali z vehiklom tega zdravila ustreza 10 ml piva ali 4 ml vina.

Odrasli

Količina alkohola v tem zdravilu pri odraslih verjetno ne bo imela nobenih učinkov.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Če prejemate druga zdravila, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste noseči ali dojite, se pred uporabo tega zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Glejte tudi informacije v poglavju o nosečnosti.

Če ste zasvojeni z alkoholom, se pred uporabo tega zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Otroci in mladostniki

Alkohol v tem zdravilu bo verjetno vplival na otroke in mladostnike. Učinki lahko vključujejo zaspanost in spremembe v vedenju. Lahko tudi poslabša njihovo sposobnost koncentracije in sodelovanja pri telesnih dejavnostih. Če imate epilepsijo ali težave z jetri, se pred uporabo tega zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Če prejemate druga zdravila, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste noseči ali dojite, se pred uporabo tega zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Glejte tudi informacije v poglavju o nosečnosti.

Če ste zasvojeni z alkoholom, se pred uporabo tega zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo PHELINUN vsebuje propilenglikol

To zdravilo vsebuje 6,2 g propilenglikola v vsakih 10 ml vehikla, kar je enako 0,62 g/ml.

Če je vaš otrok mlajši od 5 let, se pred dajanjem tega zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, še zlasti če prejema druga zdravila, ki vsebujejo propilenglikol ali alkohol.

Če ste noseči ali dojite, ne jemljite tega zdravila, razen če vam ga je priporočil zdravnik. Glejte tudi informacije v poglavju o nosečnosti.

Če imate bolezen jeter ali ledvic, ne jemljite tega zdravila, razen če vam ga je priporočil zdravnik. Ko boste prejeli to zdravilo, bo zdravnik morda opravil dodatne preiskave.

Propilenglikol v tem zdravilu ima lahko enak učinek kot pitje alkohola in poveča verjetnost za neželene učinke.

To zdravilo uporabljajte samo, če vam ga je priporočil zdravnik. Ko boste prejeli to zdravilo, bo vaš zdravnik morda opravil dodatne preiskave.

Zdravilo PHELINUN vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni, da „brez natrija“.

3. Kako se daje zdravilo PHELINUN

Zdravilo PHELINUN vam bo vedno dal zdravstveni delavec z izkušnjami z uporabo zdravil proti raku ali presaditvijo matičnih celic.

Zdravnik bo odmerek zdravila PHELINUN izračunal glede na vašo telesno površino ali maso ter vašo bolezen in delovanje vaših ledvic.

Če se zdravilo PHELINUN uporablja kot zdravljenje pred presaditvijo krvnih matičnih celic, se vedno daje v kombinaciji z drugimi zdravili.

Uporaba pri odraslih

Priporočeni razpon odmerjanja je med 100 in 200 mg/m² telesne površine. Odmerek se lahko enakomerno razdeli na dva ali tri zaporedne dni.

Uporaba pri pediatrični populaciji

Shema odmerjanja je naslednja: en odmerek med 100 in 240 mg/m² telesne površine. Odmerek se lahko enakomerno razdeli na dva ali tri zaporedne dni.

Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic

Odmerek je običajno manjši, odvisno od resnosti težav z ledvicami.

Dajanje

Zdravilo PHELINUN se daje s (kapalno) infuzijo v veno.

Pri nenamernem infundiranju zdravila PHELINUN zunaj vene v okoliško tkivo ali iztekanju iz vene v okoliško tkivo je treba dajanje zdravila PHELINUN nemudoma prekiniti, saj lahko povzroči hudo poškodbo tkiva. To običajno povzroči zbadajočo in pekočo bolečino. Če bolnik ne more povedati, da čuti bolečino, je treba biti pozoren na pojav drugih znakov, kot sta rdečina in otekanje mesta injiciranja.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila PHELINUN, kot bi smeli

Če menite, da ste prejeli prevelik odmerek ali če ste odmerek izpustili, to povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolezen presadka proti gostitelju po presaditvi krvnih matičnih celic (pri čemer presajene celice napadejo vaše telo, kar je lahko življenjsko nevarno);
- zmanjšanje števila krvnih celic in trombocitov, kar lahko povzroči anemijo (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic), nenormalne krvavitve, podplutba;
- alopecija (izpadanje las) – pri velikih odmerkih.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba, ki je včasih huda in življenje ogrožajoča;
- krvavitev iz prebavil;
- siljenje na bruhanje (navzea);
- bruhanje;
- driska;
- vnetje v ustih in okoli ust (stomatitis);
- disfunkcija dveh ali več organskih sistemov, kar lahko povzroči neugodje in je lahko življenjsko nevarno;
- zvišana telesna temperatura, mrazjenje;
- izostanek menstrualnih ciklov (amenoreja);
- funkcionalne reproduktivne motnje pri ženskah, ki lahko povzročijo disfunkcijo jajčnikov in prezgodnjo menopavzo;
- pri moških odsotnost spermijev v semenu (azoospermija);
- alopecija (izpadanje las) – pri običajnih odmerkih.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- septični šok;
- napredovanje, recidiv ali ponovitev raka, pojav novega raka;
- levkemija, mielodisplastični sindrom (določena vrsta krvnega raka);
- respiratorne motnje: odpoved dihal, kratka sapa (sindrom akutne dihalne stiske), vnetje pljuč (pnevmonitis, sindrom idiopatske pljučnice), zadebelitev tkiv v pljučih (intersticijska pljučna bolezen, pljučna fibroza), krvavitev v pljučih;
- nastanek krvnih strdkov v malih žilah po vsem telesu, kar povzroči poškodbo možganov, ledvic in srca;
- krvavitev v možganih;
- bolezen jeter: toksična poškodba jeter, zapora vene v jetrih;
- bolezen kože: pordela koža z majhnimi združujočimi se buncicami (makulopapulozni izpuščaji);
- okvara ledvic (akutna poškodba ledvic, nefrotski sindrom), zmanjšana ledvična funkcija.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

- huda in včasih smrtna alergijska reakcija; znaki lahko vključujejo koprivnico, otekanje, kožni izpuščaji, izgubo zavesti, težko dihanje, nizek krvni tlak, srčno popuščanje in smrt;
- kolaps (zaradi zastoja srca);
- srbenje;
- težave z jetri, ki se lahko pokažejo pri preiskavah krvi ali povzročijo zlatenico (porumenelost beločnic in kože);
- bolezen, pri kateri se rdeče krvne celice prehitro razgrajujejo – to lahko povzroči utrujenost, kratko sapo in omotico ter glavobol ali porumenelost kože in oči.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- srčno-žilne motnje: spremembe in nepravilnosti glede sposobnosti srca za črpanje, kar povzroči

zastajanje tekočine, kratko sapo, utrujenost (srčno popuščanje, kardiomiopatija) ter vnetje v okolici srca (perikardialni izliv);

- povečan krvni tlak v pljučnih arterijah;
- vnetje sečnega mehurja s krvjo v urinu;
- hudo vnetje in imunološki zapleti (hemofagocitna limfocitocitoza);
- huda poškodba kože (npr. lezije, bule, luskavost, v hudih primerih luščenje), kar lahko prizadene vso telesno površino in je lahko življenje ogrožajoče (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza);
- zvišanje vrednosti kreatinina v krvi;
- krvavitve;
- krvni strdki, ki nastanejo v globoki veni, še zlasti v nogah (globoka venska tromboza), in zaprtje pljučne arterije (pljučna embolija).

Bolniki z resnimi boleznimi krvi imajo lahko občutek vročine ali mravljinčenja.

Pri otrocih in mladostnikih je večje tveganje za pojav zapletov na dihalih ali prebavilih.

Če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali če postanejo neželeni učinki resni, to povejte zdravniku ali farmacevtu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno prek nacionalnega centra za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila PHELINUN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PHELINUN

- Učinkovina je melfalan. Ena viala s praškom vsebuje 50 mg melfalana (v obliki melfalanijevega klorida). Končna koncentracija raztopine po rekonstituciji z 10 ml vehikla je 5 mg/ml melfalana.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Prašek: klorovodikova kislina in povidon
 - Vehikel: voda za injekcije, propilenglikol, etanol in natrijev citrat (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila PHELINUN in vsebina pakiranja

Zdravilo PHELINUN je prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Prašek je dobavljen v prozorni stekleni viali z belim do blede rumenim praškom ali pogačo. Vehikel je brezbarvna bistra tekočina v prozorni stekleni viali.

Vsako pakiranje zdravila PHELINUN vsebuje: eno vialo s 50 mg praška (melfalan) in eno vialo z 10 ml vehikla.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano mesec LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>
To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

PHELINUN 50 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

Tako kot pri vseh kemoterapevtikih v velikih odmerkih je tudi pri pripravi tega zdravila in ravnanju z njim treba upoštevati več previdnostnih ukrepov, ki zagotavljajo zaščito zdravstvenih delavcev in njihovega okolja, ob upoštevanju varnostnih pogojev, ki so potrebni za bolnika.

Poleg običajnih previdnostnih ukrepov za ohranjanje sterilnosti pripravkov za injiciranje je treba:

- nositi oblačila z dolgimi rokavi, ki so na zapestjih stisnjeni, da se prepreči razlitje raztopine po koži;
- nositi kirurško masko za enkratno uporabo in zaščitna očala;
- si po aseptičnem umivanju rok nadeti rokavice za enkratno uporabo;
- pripraviti raztopino v za to namenjenem prostoru;
- v primeru ekstravazacije prekiniti infuzijo;
- zavreči materiale, ki se uporabljajo pri pripravi raztopine (brizge, komprese, podlege za zaščito delovne površine, vialo), v za to namenjene vsebnike;
- uničiti kontaminirane odpadke;
- previdno ravnati z izločki in izbruhanino.

Ob nenamernem stiku zdravila PHELINUN s kožo prizadeto mesto takoj sperite z milom in vodo.
Ob nenamernem stiku z očmi ali sluznicami prizadeti predel sperite z obilico vode.
Izogibajte se vdihavanju zdravila.

Nosečnice se morajo ravnanju s citotoksičnimi zdravili izogibati.

Trombembolični zapleti

Antitrombotično profilakso je treba dajati vsaj prvih pet mesecev zdravljenja, zlasti bolnikom, pri katerih je tveganje za trombozo večje. Odločitev za antitrombotične profilaktične ukrepe je treba sprejeti po celoviti oceni osnovnih tveganj pri posameznem bolniku (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se pri bolniku pojavijo tromembolični zapleti, je treba zdravljenje ustaviti in uvesti standardno antikoagulacijsko zdravljenje. Ko se bolnika z antikoagulantno terapijo stabilizira in je tveganje za tromembolične zaplete obvladano, se melfalan lahko uporablja v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali pa se v prvotnem odmerku nadaljuje zdravljenje s talidomidom in prednizonom ali deksametazonom, odvisno od ocene razmerja med tveganji in koristmi. Med zdravljenjem z melfalanom je treba nadaljevati antikoagulacijsko terapijo.

Odmerjanje

Odrasli

Diseminirani plazmacitom, maligni limfom (Hodgkinov, ne-Hodgkinov limfom), akutna limfoblastna in mieloblastna levkemija (ALL in AML), rak jajčnikov in adenokarcinom dojk, v velikih odmerkih

Shema odmerjanja je naslednja: en odmerek med 100 in 200 mg/m² telesne površine (približno od 2,5 do 5,0 mg/kg telesne mase). Odmerek se lahko enakomerno porazdeli na dva ali tri zaporedne dni. Po uporabi odmerkih nad 140 mg/m² telesne površine je potrebna avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic.

Maligne hematološke bolezni pred alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic

Priporočeni odmerek je 140 mg/m² telesne površine v obliki infuzije enkrat na dan ali 70 mg/m² telesne površine enkrat na dan dva zaporedna dneva.

Pediatrična populacija

Akutna limfoblastna ali mieloblastna levkemija, v velikih odmerkih

Shema odmerjanja je naslednja: en odmerek med 100 in 200 mg/m² telesne površine (približno od 2,5 do 5,0 mg/kg telesne mase). Odmerek se lahko enakomerno porazdeli na dva ali tri zaporedne dni. Po uporabi odmerkov nad 140 mg/m² telesne površine je potrebna avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic.

Nevroblastom v otroštvu

Priporočeni odmerek za utrditev odziva, doseženega s klasičnim zdravljenjem, znaša od 100 mg/m² do 240 mg/m² telesne površine (včasih enakomerno porazdeljenega na tri zaporedne dni) v kombinaciji z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Infuzija se uporablja bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z radioterapijo in/ali drugimi citotoksičnimi zdravili.

Hematološke bolezni pred alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic

Priporočeni odmerek je naslednji:

- maligne hematološke bolezni: 140 mg/m² v obliki infuzije enkrat na dan;
- nemaligne hematološke bolezni: 140 mg/m² v obliki infuzije enkrat na dan ali 70 mg/m² enkrat na dan dva zaporedna dneva.

Posebne populacije

Starejše osebe

Priporočil glede odmerjanja zdravila PHELINUN starejšim osebam ni.

Običajno pa se pri starejših bolnikih uporabljajo pogosti standardni odmerki melfalana. Izkušnje z uporabo melfalana v velikih odmerkih pri starejših bolnikih so omejene. Pred uporabo velikih odmerkov melfalana pri starejših bolnikih je treba zato preveriti funkcionalno stanje bolnika in delovanje organov.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerjanje prilagoditi (glejte poglavje 4.4.).

Pri oslABLJENI ledvični funkciji je očistek melfalana, čeprav je variabilen, lahko zmanjššan.

Velike odmerke melfalana z reinfuzijo krvotvornih matičnih celic so uspešno uporabili celo pri bolnikih, odvisnih od dialize, s končno odpovedjo ledvic.

Pri velikih intravenskih odmerkih melfalana (od 100 do 240 mg/m² telesne površine) je potreba po zmanjšanju odmerka odvisna od stopnje prizadetosti ledvic, reinfundiranja krvotvornih matičnih celic in terapevtskih potreb. Injekcij melfalana v odmerkih, večjih od 140 mg/m², se ne sme dajati brez reinfuzije krvotvornih matičnih celic.

Priprava raztopine zdravila PHELINUN

Zdravila ne uporabljajte, če opazite vidne znake kvarjenja.

Zdravilo PHELINUN je treba pripraviti pri temperaturi pod 25 °C z rekonstituiranjem liofiliziranega praška z 10 ml vehikla in ga takoj zatem močno pretresti, da nastane bistra raztopina brez vidnih delcev. Uporabi se lahko samo bistra raztopina brez delcev.

Razen če se koncentrat daje v dovod hitro tekoče infuzijske raztopine, je treba rekonstituirano raztopino pred dajanjem dodatno razredčiti z ustrežno količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje do končne koncentracije med 0,45 in 4,0 mg/ml.

Stabilnost koncentrata in raztopine zdravila PHELINUN je nizka, zato ga je treba pripraviti tik pred uporabo. Najdaljši čas med rekonstitucijo in redčenjem 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ter koncem infuzije je 1 ura 30 minut.

Zdravilo PHELINUN ni združljivo z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo glukozo.

Priporoča se samo uporaba 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Če rekonstituirana ali razredčena raztopina postane motna ali kristalizira, je treba pripravek zavreči.

Način uporabe

Zdravilo PHELINUN je namenjeno intravenski uporabi.

Pri dajanju zdravila PHELINUN po periferni intravenski poti se lahko pojavi tveganje za ekstravazacijo. V primeru ekstravazacije je treba takoj prekiniti dajanje zdravila in uporabiti centralno vensko linijo.

Priporočljivo je, da se zdravilo PHELINUN v obliki koncentrata (5 mg/ml) počasi injicira v dovod hitro tekoče raztopine za infundiranje.

Če se zdravilo PHELINUN daje v velikih odmerkih s presaditvijo ali brez nje, se za preprečitev ekstravazacije priporoča dajanje v obliki raztopine po centralni venski liniji. Če počasno injiciranje koncentrata (5 mg/ml) v hitro tekočo raztopino za infundiranje ni primerno, se zdravilo PHELINUN lahko daje dodatno razredčeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje v infuzijski vrečki s počasnim pretokom.

Če se infuzijska raztopina dodatno razredči, se zmanjša stabilnost zdravila PHELINUN in ob dvigu temperature se hitro poveča hitrost njegove razgradnje.

Priporočljivo je, da infuzija teče pri temperaturi pod 25 °C.

Odstranjevanje

Po 1,5 ure je treba vso neuporabljeno raztopino zavreči v skladu s standardnimi smernicami za ravnanje s citotoksičnimi zdravili in njihovo odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material morate odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

Navodilo za uporabo

PHELINUN 200 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje melfalan

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo PHELINUN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo PHELINUN
3. Kako uporabljati zdravilo PHELINUN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PHELINUN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo PHELINUN in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo PHELINUN vsebuje učinkovino melfalan, ki spada v skupino zdravil, imenovanih citotoksična zdravila (imenujejo se tudi kemoterapija), in zmanjša število nekaterih celic.

Zdravilo PHELINUN se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili ali obsevanjem celotnega telesa za zdravljenje:

- različnih vrst raka kostnega mozga: diseminiranega plazmacitoma, akutne limfoblastne levkemije (imenovane tudi akutna limfocitna levkemija, ALL) in akutne mieloične levkemije (AML);
- malignega limfoma (Hodgkinovega limfoma in ne-Hodgkinovega limfoma) – raka, ki prizadene nekatere vrste levkocitov, imenovane limfociti (celice, ki se borijo proti okužbam);
- nevroblastoma, vrste raka, ki zraste iz nenormalnih živčnih celic v telesu;
- napredovalega raka jajčnikov;
- napredovalega raka dojk.

Zdravilo PHELINUN se v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili uporablja tudi kot pripravljalno zdravilo pred presaditvijo krvnih matičnih celic za zdravljenje raka pri odraslih ter raka in nerakavih boleznih krvi pri pediatrični populaciji.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo PHELINUN

Če imate kakršne koli pomisleke, se brez obotavljanja posvetujte z zdravnikom.

Zdravila PHELINUN ne smete prejeti

- če ste alergični na melfalan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči (samo pri zdravljenju pred presaditvijo krvnih matičnih celic) ali če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če se boste zdravili z melfalanom, se bo izvajalo skrbno spremljanje krvi, saj je to zdravilo močan citotoksik, ki povzroči izrazito zmanjšanje števila krvnih celic.

Pred zdravljenjem z melfalanom povejte zdravniku, če za vas velja karkoli od naslednjega:

- če ste pred kratkim prejeli radioterapijo ali zdravila proti raku, saj pogosto zmanjšajo število krvnih celic;
- če imate znake okužbe (vročina, mrzlica idr.). Če se boste zdravili z melfalanom, vam bo zdravnik za preprečevanje okužb morda predpisal zdravila, kot so antibiotiki, antimikotiki ali antivirotopiki. Zdravnik bo morda razmislil tudi o tem, da bi vam dal krvne pripravke (npr. rdeče krvne celice in trombocite).
- če boste cepljeni ali ste bili cepljeni pred kratkim. Nekatera živa oslABLJena cepiva (npr. proti poliomielitisu, ošpicam, mumpsu in rdečkam) lahko namreč pri zdravljenju z melfalanom povzročijo okužbo.
- če imate težave z ledvicami ali odpoved ledvic (vaše ledvice ne delujejo dovolj dobro). V tem primeru je treba odmerek zdravila PHELINUN zmanjšati.
- če ste kadarkoli imeli krvni strdek v žili (trombozo). Uporaba melfalana v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali talidomidom ali deksametazonom lahko poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov. Zdravnik se lahko odloči, da vam da zdravilo, da bi to preprečil.

Ko prejmete melfalan, sta priporočljivi zadostna hidracija in forsirana diureza (velika količina tekočin s kapalno infuzijo v veno).

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih je večje tveganje za pojav zapletov na dihalih ali prebavilih. Če se pojavijo težave z dihanjem ali prebavne motnje, to povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Melfalan se ne sme uporabljati kot pripravljeno zdravilo pred presaditvijo krvnih matičnih celic pri mladostnikih z akutno mieloično levkemijo, starejših od 12 let.

Varnost in učinkovitost uporabe melfalana kot pripravljalnega zdravila pred presaditvijo krvnih matičnih celic pri otrocih, mlajših od 2 let, za zdravljenje akutne mieloične levkemije in akutne limfoblastne levkemije nista dokazani.

Druga zdravila in zdravilo PHELINUN

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravnika ali farmacevta zlasti obvestite, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- druga citotoksična zdravila (kemoterapija);
- cepiva ali če ste bili cepljeni pred kratkim (glejte opozorila in previdnostne ukrepe) zaradi možne splošne bolezni, ki lahko pripelje do smrtnega izida;
- nalidiksno kislino (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb sečil). Pri otrocih lahko v kombinaciji z melfalanom povzroči hemoragični enterokolitis s smrtnim izidom;
- busulfan (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst raka). Pri otrocih so poročali, da lahko dajanje melfalana manj kot 24 ur po zadnjem peroralnem odmerku busulfana povzroči toksične učinke.

Pri uporabi ciklosporina za preprečevanje bolezni presadka proti gostitelju po presaditvi krvnih matičnih celic so poročali o primerih oslABLJene ledvične funkcije.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Nosečnost

Presaditev krvnih matičnih celic je kontraindicirana pri nosečnicah. Pri drugih indikacijah zdravljenje z melfalanom v nosečnosti ni priporočljivo, saj lahko povzroči trajne okvare ploda.

Če ste že noseči, se je pred dajanjem melfalana pomembno pogovoriti z zdravnikom. Z zdravnikom se pogovorite o tveganjih in koristih zdravljenja z melfalanom za vas in vašega otroka.

Med zdravljenjem z melfalanom in še 6 mesecev po njem morate upoštevati ustrezne kontracepcijske previdnostne ukrepe za preprečevanje nosečnosti.

Dojenje

Ni še znano, ali se melfalan izloča v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom PHELINUN ne dojite.

Plodnost

Melfalan lahko vpliva na jajčnike ali seme, kar lahko povzroči neplodnost (nezmožnost zanositve). Pri ženskah se lahko ovulacija in menstruacija ustavita (amenoreja). Študije na živalih kažejo, da so lahko pri moških semenčice odsotne ali manj številne. Moškim zato svetujemo, da se pred zdravljenjem posvetujejo glede shranjevanja semena.

Moška in ženska kontracepcija

Priporočljivo je, da moški in ženske, ki prejemajo melfalan, med zdravljenjem in še do 6 mesecev po njem uporabljajo učinkovite kontracepcijske ukrepe.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroči slabost in bruhanje, kar lahko zmanjša sposobnost upravljanja vozil in strojev. To zdravilo vsebuje tudi alkohol, ki lahko vpliva na otroke in mladostnike (za več o tem glejte nadaljnje besedilo).

Zdravilo PHELINUN vsebuje etanol (alkohol)

To zdravilo vsebuje 1,6 g alkohola (etanola) v vsaki viali z vehiklom, kar ustreza 42 mg/ml (0,42 % m/v). Količina alkohola v viali z vehiklom tega zdravila ustreza 40 ml piva ali 17 ml vina.

Odrasli

Količina alkohola v tem zdravilu pri odraslih verjetno ne bo imela nobenih učinkov.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Če prejemate druga zdravila, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste noseči ali dojite, se pred uporabo tega zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Glejte tudi informacije v poglavju o nosečnosti.

Če ste zasvojeni z alkoholom, se pred uporabo tega zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Otroci in mladostniki

Alkohol v tem zdravilu bo verjetno vplival na otroke in mladostnike. Učinki lahko vključujejo zaspanost in spremembe v vedenju. Lahko tudi poslabša njihovo sposobnost koncentracije in sodelovanja pri telesnih dejavnostih. Če imate epilepsijo ali težave z jetri, se pred uporabo tega zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Če prejemate druga zdravila, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste noseči ali dojite, se pred uporabo tega zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Glejte tudi informacije v poglavju o nosečnosti.

Če ste zasvojeni z alkoholom, se pred uporabo tega zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo PHELINUN vsebuje propilenglikol

To zdravilo vsebuje 24,9 g propilenglikola v vsakih 40 ml vehikla, kar je enako 0,62 g/ml.

Če je vaš otrok mlajši od 5 let, se pred dajanjem tega zdravila pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, še zlasti če prejema druga zdravila, ki vsebujejo propilenglikol ali alkohol.

Če ste noseči ali dojite, ne jemljite tega zdravila, razen če vam ga je priporočil zdravnik. Glejte tudi informacije v poglavju o nosečnosti.

Če imate bolezen jeter ali ledvic, ne jemljite tega zdravila, razen če vam ga je priporočil zdravnik. Ko boste prejeli to zdravilo, bo zdravnik morda opravil dodatne preiskave.

Propilenglikol v tem zdravilu ima lahko enak učinek kot pitje alkohola in poveča verjetnost za neželene učinke.

To zdravilo uporabljajte samo, če vam ga je priporočil zdravnik. Ko boste prejeli to zdravilo, bo vaš zdravnik morda opravil dodatne preiskave.

Zdravilo PHELINUN vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 62,52 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v eni viali. To je enako 3 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se daje zdravilo PHELINUN

Zdravilo PHELINUN vam bo vedno dal zdravstveni delavec z izkušnjami z uporabo zdravil proti raku ali presaditvijo matičnih celic.

Zdravnik bo odmerek zdravila PHELINUN izračunal glede na vašo telesno površino ali maso ter vašo bolezen in delovanje vaših ledvic.

Če se zdravilo PHELINUN uporablja kot zdravljenje pred presaditvijo krvnih matičnih celic, se vedno daje v kombinaciji z drugimi zdravili.

Uporaba pri odraslih

Priporočeni razpon odmerjanja je med 100 in 200 mg/m² telesne površine. Odmerek se lahko enakomerno razdeli na dva ali tri zaporedne dni.

Uporaba pri pediatrični populaciji

Shema odmerjanja je naslednja: en odmerek med 100 in 240 mg/m² telesne površine. Odmerek se lahko enakomerno razdeli na dva ali tri zaporedne dni.

Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic

Odmerek je običajno manjši, odvisno od resnosti težav z ledvicami.

Dajanje

Zdravilo PHELINUN se daje s (kapalno) infuzijo v veno.

Pri nenamernem infundiranju zdravila PHELINUN zunaj vene v okoliško tkivo ali iztekanju iz vene v okoliško tkivo je treba dajanje zdravila PHELINUN nemudoma prekiniti, saj lahko povzroči hudo poškodbo tkiva. To običajno povzroči zbadajočo in pekočo bolečino. Če bolnik ne more povedati, da čuti bolečino, je treba biti pozoren na pojav drugih znakov, kot sta rdečina in otekanje mesta injiciranja.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila PHELINUN, kot bi smeli

Če menite, da ste prejeli prevelik odmerek ali če ste odmerek izpustili, to povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolezen presadka proti gostitelju po presaditvi krvnih matičnih celic (pri čemer presajene celice napadejo vaše telo, kar je lahko življenjsko nevarno);
- zmanjšanje števila krvnih celic in trombocitov, kar lahko povzroči anemijo (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic), nenormalne krvavitve, podplutba;
- alopecija (izpadanje las) – pri velikih odmerkih.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba, ki je včasih huda in življenje ogrožajoča;
- krvavitev iz prebavil;
- siljenje na bruhanje (navzea);
- bruhanje;
- driska;
- vnetje v ustih in okoli ust (stomatitis);
- disfunkcija dveh ali več organskih sistemov, kar lahko povzroči neugodje in je lahko življenjsko nevarno;
- zvišana telesna temperatura, mrazenje;
- izostanek menstrualnih ciklov (amenoreja);
- funkcionalne reproduktivne motnje pri ženskah, ki lahko povzročijo disfunkcijo jajčnikov in prezgodnjo menopavzo;
- pri moških odsotnost spermijev v semenu (azoospermija);
- alopecija (izpadanje las) – pri običajnih odmerkih.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- septični šok;
- napredovanje, recidiv ali ponovitev raka, pojav novega raka;
- levkemija, mielodisplastični sindrom (določena vrsta krvnega raka);
- respiratorne motnje: odpoved dihal, kratka sapa (sindrom akutne dihalne stiske), vnetje pljuč (pnevmonitis, sindrom idiopatske pljučnice), zдебelitev tkiv v pljučih (intersticijska pljučna bolezen, pljučna fibroza), krvavitev v pljučih;
- nastanek krvnih strdkov v malih žilah po vsem telesu, kar povzroči poškodbo možganov, ledvic in srca;
- krvavitev v možganih;
- bolezen jeter: toksična poškodba jeter, zapora vene v jetrih;
- bolezen kože: pordela koža z majhnimi združujočimi se bunčicami (makulopapulozni izpuščaj),
- okvara ledvic (akutna poškodba ledvic, nefrotski sindrom), zmanjšana ledvična funkcija.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

- huda in včasih smrtna alergijska reakcija; znaki lahko vključujejo koprivnico, otekanje, kožni izpuščaj, izgubo zavesti, težko dihanje, nizek krvni tlak, srčno popuščanje in smrt;
- kolaps (zaradi zastoja srca);
- srbenje;
- težave z jetri, ki se lahko pokažejo pri preiskavah krvi ali povzročijo zlatenico (porumenelost beločnic in kože);
- bolezen, pri kateri se rdeče krvne celice prehitro razgrajujejo – to lahko povzroči utrujenost, kratko sapo in omotico ter glavobol ali porumenelost kože in oči.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- srčno-žilne motnje: spremembe in nepravilnosti glede sposobnosti srca za črpanje, kar povzroči zastajanje tekočine, kratko sapo, utrujenost (srčno popuščanje, kardiomiopatija) ter vnetje v okolici srca (perikardialni izliv);
- povečan krvni tlak v pljučnih arterijah;
- vnetje sečnega mehurja s krvjo v urinu;
- hudo vnetje in imunološki zapleti (hemofagocitna limfohistiocitoza);
- huda poškodba kože (npr. lezije, bule, luskavost, v hudih primerih luščenje), kar lahko prizadene vso telesno površino in je lahko življenje ogrožajoče (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza);
- zvišanje vrednosti kreatinina v krvi;
- krvavitve;
- krvni strdki, ki nastanejo v globoki veni, še zlasti v nogah (globoka venska tromboza), in zaprtje pljučne arterije (pljučna embolija).

Bolniki z resnimi boleznimi krvi imajo lahko občutek vročine ali mravljinčenja.

Pri otrocih in mladostnikih je večje tveganje za pojav zapletov na dihalih ali prebavilih.

Če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali če postanejo neželeni učinki resni, to povejte zdravniku ali farmacevtu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno prek nacionalnega centra za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila PHELINUN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PHELINUN

- Učinkovina je melfalan. Ena viala s praškom vsebuje 200 mg melfalana (v obliki melfalanijevega klorida). Končna koncentracija raztopine po rekonstituciji z 40 ml vehikla je 5 mg/ml melfalana.
- Druge sestavine zdravila so:
Prašek: klorovodikova kislina in povidon
Vehikel: voda za injekcije, propilenglikol, etanol in natrijev citrat (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila PHELINUN in vsebina pakiranja

Zdravilo PHELINUN je prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Prašek je dobavljen v prozorni stekleni viali z belim do blede rumenim praškom ali pogačo. Vehikel je brezbarvna bistra tekočina v prozorni stekleni viali.

Vsako pakiranje zdravila PHELINUN vsebuje: eno vialo s 200 mg praška (melfalan) in eno vialo z 40 ml vehikla.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano mesec LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>
To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

PHELINUN 200 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

Tako kot pri vseh kemoterapevtikih v velikih odmerkih je tudi pri pripravi tega zdravila in ravnanju z njim treba upoštevati več previdnostnih ukrepov, ki zagotavljajo zaščito zdravstvenih delavcev in njihovega okolja, ob upoštevanju varnostnih pogojev, ki so potrebni za bolnika.

Poleg običajnih previdnostnih ukrepov za ohranjanje sterilnosti pripravkov za injiciranje je treba:

- nositi oblačila z dolgimi rokavi, ki so na zapestjih stisnjeni, da se prepreči razlitje raztopine po koži;
- nositi kirurško masko za enkratno uporabo in zaščitna očala;
- si po aseptičnem umivanju rok nadeti rokavice za enkratno uporabo;
- pripraviti raztopino v za to namenjenem prostoru;
- v primeru ekstravazacije prekiniti infuzijo;
- zavreči materiale, ki se uporabljajo pri pripravi raztopine (brizge, komprese, podlege za zaščito delovne površine, vialo), v za to namenjene vsebnike;
- uničiti kontaminirane odpadke;

- previdno ravnati z izločki in izbruhanino.

Ob nenamernem stiku zdravila PHELINUN s kožo prizadeto mesto takoj sperite z milom in vodo.
Ob nenamernem stiku z očmi ali sluznicami prizadeti predel sperite z obilico vode.
Izogibajte se vdihavanju zdravila.

Nosečnice se morajo ravnanju s citotoksičnimi zdravili izogibati.

Trombembolični zapleti

Antitrombotično profilakso je treba dajati vsaj prvih pet mesecev zdravljenja, zlasti bolnikom, pri katerih je tveganje za trombozo večje. Odločitev za antitrombotične profilaktične ukrepe je treba sprejeti po celoviti oceni osnovnih tveganj pri posameznem bolniku (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se pri bolniku pojavijo tromembolični zapleti, je treba zdravljenje ustaviti in uvesti standardno antikoagulacijsko zdravljenje. Ko se bolnika z antikoagulantno terapijo stabilizira in je tveganje za tromembolične zaplete obvladano, se melfalan lahko uporablja v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali pa se v prvotnem odmerku nadaljuje zdravljenje s talidomidom in prednizonom ali deksametazonom, odvisno od ocene razmerja med tveganji in koristmi. Med zdravljenjem z melfalanom je treba nadaljevati antikoagulacijsko terapijo.

Odmerjanje

Odrasli

Diseminirani plazmacitom, maligni limfom (Hodgkinov, ne-Hodgkinov limfom), akutna limfoblastna in mieloblastna levkemija (ALL in AML), rak jajčnikov in adenokarcinom dojk, v velikih odmerkih

Shema odmerjanja je naslednja: en odmerek med 100 in 200 mg/m² telesne površine (približno od 2,5 do 5,0 mg/kg telesne mase). Odmerek se lahko enakomerno porazdeli na dva ali tri zaporedne dni. Po uporabi odmerkih nad 140 mg/m² telesne površine je potrebna avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic.

Maligne hematološke bolezni pred alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic

Priporočeni odmerek je 140 mg/m² telesne površine v obliki infuzije enkrat na dan ali 70 mg/m² telesne površine enkrat na dan dva zaporedna dneva.

Pediatrična populacija

Akutna limfoblastna ali mieloblastna levkemija, v velikih odmerkih

Shema odmerjanja je naslednja: en odmerek med 100 in 200 mg/m² telesne površine (približno od 2,5 do 5,0 mg/kg telesne mase). Odmerek se lahko enakomerno porazdeli na dva ali tri zaporedne dni. Po uporabi odmerkov nad 140 mg/m² telesne površine je potrebna avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic.

Nevroblastom v otroštvu

Priporočeni odmerek za utrditev odziva, doseženega s klasičnim zdravljenjem, znaša od 100 mg/m² do 240 mg/m² telesne površine (včasih enakomerno porazdeljenega na tri zaporedne dni) v kombinaciji z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Infuzija se uporablja bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z radioterapijo in/ali drugimi citotoksičnimi zdravili.

Hematološke bolezni pred alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic

Priporočeni odmerek je naslednji:

- maligne hematološke bolezni: 140 mg/m² v obliki infuzije enkrat na dan;
- nemaligne hematološke bolezni: 140 mg/m² v obliki infuzije enkrat na dan ali 70 mg/m² enkrat na dan dva zaporedna dneva.

Posebne populacije

Starejše osebe

Priporočil glede odmerjanja zdravila PHELINUN starejšim osebam ni. Običajno pa se pri starejših bolnikih uporabljajo pogosti standardni odmerki melfalana. Izkušnje z uporabo melfalana v velikih odmerkih pri starejših bolnikih so omejene. Pred uporabo velikih odmerkov melfalana pri starejših bolnikih je treba zato preveriti funkcionalno stanje bolnika in delovanje organov.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerjanje prilagoditi (glejte poglavje 4.4.).

Pri oslABLJENI ledvični funkciji je očistek melfalana, čeprav je variabilen, lahko zmanjšan.

Velike odmerke melfalana z reinfuzijo krvotvornih matičnih celic so uspešno uporabili celo pri bolnikih, odvisnih od dialize, s končno odpovedjo ledvic.

Pri velikih intravenskih odmerkih melfalana (od 100 do 240 mg/m² telesne površine) je potreba po zmanjšanju odmerka odvisna od stopnje prizadetosti ledvic, reinfundiranja krvotvornih matičnih celic in terapevtskih potreb. Injkcij melfalana v odmerkih, večjih od 140 mg/m², se ne sme dajati brez reinfuzije krvotvornih matičnih celic.

Priprava raztopine zdravila PHELINUN

Zdravila ne uporabljajte, če opazite vidne znake kvarjenja.

Zdravilo PHELINUN je treba pripraviti pri temperaturi pod 25 °C z rekonstituiranjem liofiliziranega praška z 40 ml vehikla in ga takoj zatem močno pretresti, da nastane bistra raztopina brez vidnih delcev. Uporabi se lahko samo bistra raztopina brez delcev.

Razen če se koncentrat daje v dovod hitro tekoče infuzijske raztopine, je treba rekonstituirano raztopino pred dajanjem dodatno razredčiti z ustrežno količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje do končne koncentracije med 0,45 in 4,0 mg/ml.

Stabilnost koncentrata in raztopine zdravila PHELINUN je nizka, zato ga je treba pripraviti tik pred uporabo. Najdaljši čas med rekonstitucijo in redčenjem 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ter koncem infuzije je 1 ura 30 minut.

Zdravilo PHELINUN ni združljivo z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo glukozo.

Priporoča se samo uporaba 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Če rekonstituirana ali razredčena raztopina postane motna ali kristalizira, je treba pripravek zavreči.

Način uporabe

Zdravilo PHELINUN je namenjeno intravenski uporabi.

Pri dajanju zdravila PHELINUN po periferni intravenski poti se lahko pojavi tveganje za ektravazacijo. V primeru ektravazacije je treba takoj prekiniti dajanje zdravila in uporabiti centralno vensko linijo.

Priporočljivo je, da se zdravilo PHELINUN v obliki koncentrata (5 mg/ml) počasi injicira v dovod hitro tekoče raztopine za infundiranje.

Če se zdravilo PHELINUN daje v velikih odmerkih s presaditvijo ali brez nje, se za preprečitev ektravazacije priporoča dajanje v obliki raztopine po centralni venski liniji. Če počasno injiciranje koncentrata (5 mg/ml) v hitro tekočo raztopino za infundiranje ni primerno, se zdravilo PHELINUN lahko daje dodatno razredčeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje v infuzijski vrečki s počasnim pretokom.

Če se infuzijska raztopina dodatno razredči, se zmanjša stabilnost zdravila PHELINUN in ob dvigu temperature se hitro poveča hitrost njegove razgradnje.

Priporočljivo je, da infuzija teče pri temperaturi pod 25 °C.

Odstranjevanje

Po 1,5 ure je treba vso neuporabljeno raztopino zavreči v skladu s standardnimi smernicami za ravnanje s citotoksičnimi zdravili in njihovo odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material morate odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.