

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PHELINUN 50 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
PHELINUN 200 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

PHELINUN 50 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 50 mg melfalan (sub formă de clorhidrat de melfalan).

După reconstituirea cu 10 ml de solvent, concentrația finală a soluției este de 5 mg/ml.

Excipienți cu efect cunoscut

După reconstituire, un flacon conține 0,68 mmol (15,63 mg) sodiu, 400 mg etanol și 6,2 g propilenglicol.

PHELINUN 200 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 200 mg melfalan (sub formă de clorhidrat de melfalan).

După reconstituirea cu 40 ml de solvent, concentrația finală a soluției este de 5 mg/ml.

Excipienți cu efect cunoscut

După reconstituire, un flacon conține 2,72 mmol (62,52 mg) sodiu, 1,6 g etanol și 24,9 g propilenglicol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pulbere: pulbere liofilizată sau masă liofilizată albă până la galben pal.

Solvent: soluție lichidă limpede și incoloră.

pH-ul soluției reconstituite este între 6,0 și 7,0, iar osmolalitatea este de 75 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Doza mare de PHELINUN utilizată în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente citotoxice și/sau cu iradierea corporală totală este indicată în tratamentul:

- mielomului multiplu,
- limfomului malign (limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin),
- leucemiei limfoblastice și mieloblastice acute,
- neuroblastomului la copii,

- cancerului ovarian,
- adenocarcinomului mamar.

PHELINUN în asociere cu alte medicamente citotoxice este indicat ca tratament de condiționare de intensitate redusă (*reduced intensity conditioning – RIC*) înainte de transplantul alogen de celule stem hematopoietice (alo-TCSH) în afecțiunile hematologice maligne la adulți.

PHELINUN în asociere cu alte medicamente citotoxice este indicat ca regim de condiționare înainte de transplantul alogen de celule stem hematopoietice în afecțiunile hematologice la copii și adolescenți ca:

- tratament de condiționare mieloablativ (*myeloablative conditioning – MAC*) în cazul afecțiunilor hematologice maligne,
- tratament RIC în cazul afecțiunilor hematologice non-maligne.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea PHELINUN trebuie supravegheată de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice și în tratamentul de condiționare anterior transplantului de celule stem hematopoietice.

Doze

Adulți

Mielom multiplu, limfom malign (limfom Hodgkin, non-Hodgkin), leucemie limfoblastică și mieloblastică acută (LLA și LMA), cancer ovarian și adenocarcinom mamar în doze mari
Schema terapeutică este următoarea: o doză între 100 și 200 mg/m² suprafață corporală totală (aproximativ 2,5-5,0 mg/kg greutate corporală). Doza poate fi împărțită în mod egal pe durata a 2 sau 3 zile consecutive. După doze mai mari de 140 mg/m² suprafață corporală totală se impune transplantul autolog de celule stem hematopoietice.

Afecțiuni hematologice maligne înainte de transplantul alogen de celule stem hematopoietice
Doza recomandată este de 140 mg/m² ca doză unică zilnică administrată sub formă de perfuzie sau de 70 mg/m² o dată pe zi timp de două zile consecutive.

Copii și adolescenți

Leucemie limfoblastică și mieloblastică acută în doze mari
Schema terapeutică este următoarea: o doză între 100 și 200 mg/m² suprafață corporală totală (aproximativ 2,5-5,0 mg/kg greutate corporală). Doza poate fi împărțită în mod egal pe durata a 2 sau 3 zile consecutive. După doze mai mari de 140 mg/m² suprafață corporală totală se impune transplantul autolog de celule stem hematopoietice.

Neuroblastom la copii

Doza recomandată pentru a consolida răspunsul obținut cu un tratament convențional este o doză unică între 100 mg/m² și 240 mg/m² suprafață corporală totală (uneori împărțită în mod egal pe durata a 3 zile consecutive), împreună cu transplant autolog de celule stem hematopoietice. Perfuzia se utilizează în monoterapie sau în asociere cu radioterapie și/sau cu alte medicamente citotoxice.

Afecțiuni hematologice înainte de transplantul alogen de celule stem hematopoietice

Doza recomandată este următoarea:

- afecțiuni hematologice maligne: 140 mg/m² ca doză unică zilnică administrată sub formă de perfuzie;
- afecțiuni hematologice non-maligne: 140 mg/m² ca doză unică zilnică administrată sub formă de perfuzie sau 70 mg/m² o dată pe zi timp de două zile consecutive.

Complicații tromboembolice

Cel puțin pe durata primelor 5 luni de tratament trebuie efectuată profilaxia trombozei, în special la pacienții care prezintă un risc mai mare de tromboză. Decizia de a adopta măsuri profilactice antitrombotice trebuie luată după o evaluare amănunțită a riscurilor subiacente specifice fiecărui pacient (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există recomandări privind doza pentru administrarea PHELINUN la vârstnici.

Totuși, la vârstnici se utilizează frecvent dozele convenționale de melfalan.

Experiența utilizării melfalanului în doze mari la pacienții vârstnici este limitată. Prin urmare, trebuie avută în vedere asigurarea statusului de performanță și funcționarea adecvată a organelor înainte de utilizarea melfalanului în doză mare la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală trebuie ajustată doza (vezi pct. 4.4).

Deși variabil, clearance-ul melfalanului poate fi diminuat în caz de insuficiență renală.

Melfalanul în doze mari, în asociere cu tratamentul de salvare cu celule stem hematopoietice, a fost utilizat cu succes chiar și la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal dependenți de dializă.

Ca ghid, pentru tratamentul cu melfalan în doze mari fără tratament de salvare cu celule stem hematopoietice la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 ml/min) este uzuală o reducere a dozei cu 50%. Tratamentul cu melfalan în doze mari (peste 140 mg/m²) fără tratament de salvare cu celule stem hematopoietice nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală mai severă. Pentru dozele mari de melfalan administrate intravenos (100-240 mg/m² suprafață corporală totală), necesitatea reducerii dozei depinde de gradul insuficienței renale, de eventualitatea repetării perfuziei cu celule stem hematopoietice și de necesitatea terapeutică. Injecția cu melfalan în doze mai mari de 140 mg/m² trebuie administrată cu tratament de salvare cu celule stem hematopoietice.

Insuficiență hepatică

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară o ajustare a dozei, iar pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu există suficiente date.

Mod de administrare

Se recomandă ca pacientului să i se asigure o hidratare adecvată și diureză forțată, precum și administrarea profilactică de agenți antiinfecțioși (antibacterieni, antifungici, antivirali) (vezi pct. 4.4).

Tratamentul prealabil cu ciclofosfamidă pare să reducă severitatea problemelor gastrointestinale induse de dozele mari de PHELINUN, iar pentru detalii trebuie consultată literatura de specialitate (vezi pct. 4.8).

Poate fi utilă adoptarea de măsuri profilactice, cum ar fi administrarea de agenți antiinfecțioși (vezi pct. 4.8).

Apariția GvHD poate fi prevenită prin utilizarea terapiei imunosupresoare după transplantul de celule stem hematopoietice, ca măsură profilactică (vezi pct. 4.8).

PHELINUN este conceput numai pentru administrare intravenoasă.

În cazul administrării PHELINUN pe cale intravenoasă periferică s-a observat riscul de extravazare. În caz de extravazare, administrarea trebuie întreruptă imediat și trebuie utilizat un cateter venos central.

Dacă se administrează o doză mare, cu sau fără transplant, se recomandă administrarea sub formă diluată, prin intermediul unui cateter venos central, pentru a se evita extravazarea.

Se recomandă injectarea lentă a PHELINUN în formă de concentrat (5 mg/ml) în portul de injectare al unei soluții perfuzabile cu administrare rapidă.

Dacă injectarea lentă a concentratului (5 mg/ml) într-o soluție perfuzabilă cu administrare rapidă nu este adecvată, PHELINUN se poate administra după ce a fost diluat suplimentar cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o soluție „cu administrare lentă” într-o pungă de perfuzie. Durata totală de la prepararea soluției până la finalizarea perfuziei nu trebuie să depășească 1 oră și 30 de minute. În urma diluării suplimentare într-o soluție perfuzabilă, stabilitatea PHELINUN se reduce, iar viteza de degradare crește rapid odată cu creșterea temperaturii.

Se recomandă administrarea perfuziei la temperaturi sub 25 °C.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Prepararea soluțiilor citotoxice injectabile trebuie realizată de profesioniști din domeniul sănătății calificați, care cunosc modul de manipulare a agenților alchilanți, în condiții de protecție a mediului și de siguranță pentru profesionistul din domeniul sănătății.

Materiile excretate și conținutul vărsăturilor trebuie manipulate cu grijă. Femeile gravide din cadrul personalului trebuie să fie avertizate și să evite manipularea PHELINUN.

Dacă PHELINUN intră accidental în contact cu pielea, aceasta trebuie imediat spălată bine cu apă și săpun.

În caz de contact accidental cu ochii sau cu mucoasele, clătiți cu apă din abundență.

Trebuie evitată inhalarea medicamentului.

Resturile de medicament, precum și toate materialele care au fost utilizate pentru reconstituire și administrare, trebuie eliminate conform procedurilor standard aplicabile medicamentelor citotoxice, cu respectarea corespunzătoare a cerințelor locale legate de eliminarea deșeurilor periculoase.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (doar în cazul tratamentului anterior TCSH) și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Melfalanul poate cauza leziuni tisulare locale. În cazul în care apare extravazarea, medicamentul nu trebuie administrat prin injectare directă într-o venă periferică (vezi pct. 4.2).

Boala hepatică veno-ocluzivă este o complicație majoră care poate apărea în timpul tratamentului cu melfalan.

Monitorizare

Întrucât melfalanul este un agent mielosupresor puternic, este esențial să se acorde atenție deosebită monitorizării hemoleucogramei, pentru a evita posibilitatea mielosupresiei excesive și riscul de aplazie medulară ireversibilă sau de insuficiență medulară ireversibilă.

Citopenia poate continua să se agraveze după oprirea tratamentului. Prin urmare, la primul semn de scădere drastică și anormală a numărului de leucocite sau de trombocitopenie severă, tratamentul trebuie întrerupt temporar.

PHELINUN trebuie utilizat cu precauție la pacienții care au fost supuși recent radioterapiei sau chimioterapiei, având în vedere creșterea toxicității la nivelul măduvei osoase.

Se recomandă ca pacientului să i se asigure o hidratare adecvată și să se instituie diureza forțată, precum și administrarea profilactică de agenți antiinfecțioși (antibacterieni, antifungici, antivirali). Trebuie avută în vedere administrarea de medicamente derivate din sânge, dacă este necesar.

Se recomandă monitorizarea statusului general și renal la pacienții cărora li se administrează doze mari de PHELINUN.

Incidența diareei, a vărsăturilor și a stomatitei indică toxicitate de limitare a dozei la pacienții cărora li se administrează doze mari de PHELINUN intravenos în asociere cu transplant autolog de măduvă osoasă. Tratamentul prealabil cu ciclofosfamidă pare să reducă severitatea problemelor gastrointestinale induse de dozele mari de PHELINUN, iar pentru detalii trebuie consultată literatura de specialitate.

Mutagenitate

Melfalanul este mutagen la animale, iar la pacienții tratați cu acest medicament au fost observate aberații cromozomiale.

Carcinogenitate

Leucemie mieloidă acută (LMA) și sindroame mielodisplazice.

Melfalanul a fost raportat ca fiind leucemogen (leucemie acută și sindroame mielodisplazice). Au existat raportări de apariție a leucemiei acute după tratamentul cu melfalan pentru boli precum amiloidoză, melanom malign, mielom multiplu, macroglobulinemie, sindromul aglutinelor la rece și cancer ovarian.

Riscul leucemogen trebuie evaluat în raport cu beneficiul terapeutic potențial când se are în vedere utilizarea melfalanului, în special când acesta se utilizează în asociere cu talidomidă sau lenalidomidă și prednison, întrucât s-a demonstrat că aceste combinații măresc riscul leucemogen. Înainte de tratament, în timpul acestuia și după tratament medicul trebuie să examineze pacienții efectuând controalele uzuale pentru detectarea timpurie a cancerului și începerea tratamentului, dacă este necesar.

Tumori solide

Utilizarea agenților alchilanți a fost asociată cu dezvoltarea unui al doilea cancer primar. În special când se utilizează în asociere cu lenalidomidă și prednison și într-o mai mică măsură în asociere cu talidomidă și prednison, melfalanul a fost asociat cu o creștere a probabilității de apariție a unui al doilea cancer primar cu tumori solide la pacienții vârstnici cu mielom multiplu recent diagnosticat.

Complicații tromboembolice

Utilizarea melfalanului în asociere cu lenalidomidă și prednison sau talidomidă sau dexametazonă a fost asociată cu un risc crescut de complicații tromboembolice.

Trebuie avute în vedere măsuri profilactice antitrombotice, în special la pacienții cu factori de risc crescut pentru tromboză (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Dacă apar complicații tromboembolice la pacient, trebuie oprit tratamentul și trebuie începută terapia anticoagulantă standard. De îndată ce pacientul a fost stabilizat în urma terapiei anticoagulante, iar complicațiile evenimentului tromboembolic sunt ținute sub control, tratamentul cu melfalan poate fi reluat cu doza inițială, în asociere cu lenalidomidă și prednison sau cu talidomidă și prednison sau cu dexametazonă, însă numai după evaluarea riscurilor și a beneficiilor. Pe durata tratamentului cu melfalan, pacientul trebuie să continue terapia anticoagulantă.

Insuficiență renală

Întrucât pot prezenta mielosupresie marcată, pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați cu atenție.

Clearance-ul melfalanului poate fi scăzut la pacienții cu insuficiență renală, care pot prezenta și mielosupresie uremică. Prin urmare, poate fi necesară reducerea dozei, iar acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea melfalanului urmat de alo-TCSH la copii cu vârsta sub 2 ani cu LMA, întrucât datele privind siguranța și supraviețuirea globală (SG) nu se raportează separat pentru această categorie de vârstă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea melfalanului ca parte a regimului de condiționare anterior alo-TCSH la copii cu vârsta sub 2 ani cu LLA.

Melfalanul este contraindicat la adolescenți cu vârsta peste 12 ani cu LMA ca tratament de condiționare urmat de alo-TCSH din cauza ratei mari de mortalitate asociată cu transplantul (vezi pct. 5.1).

Excipienți cu efect cunoscut

Etanol

PHELINUN 50 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 0,4 g de alcool (etanol) în fiecare flacon cu solvent, echivalentul a 42 mg/ml (0,42 % m/v). Cantitatea din 10 ml din acest medicament este echivalentă cu 10 ml de bere sau 4 ml de vin.

PHELINUN 200 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 1,6 g de alcool (etanol) în fiecare flacon cu solvent, echivalentul a 42 mg/ml (0,42 % m/v). Cantitatea din 40 ml din acest medicament este echivalentă cu 40 ml de bere sau 17 ml de vin.

Pentru comparație, la un adult care bea un pahar de vin sau 500 ml de bere, conținutul de alcool din sânge va fi probabil de aproximativ 50 mg/100 ml.

Administrarea concomitentă de medicamente care conțin propilenglicol sau etanol poate duce la acumularea etanolului și poate induce reacții adverse, în special la copiii de vârstă mică, cu capacitate de metabolizare scăzută sau insuficient dezvoltată.

Adulți

O doză de 200 mg/m² din acest medicament administrată unui adult cu greutatea de 70 kg va determina o expunere la etanol de 40 mg/kg, care poate produce o creștere a concentrației de alcool din sânge de aproximativ 6,67 mg/100 ml.

Cantitatea de alcool din acest medicament este puțin probabil să aibă un efect la adulți.

Copii și adolescenți

O doză de 240 mg/m² din acest medicament administrată unui copil cu vârsta de 8 ani cu greutatea de 30 kg va determina o expunere la etanol de 76,8 mg/kg, ceea ce poate produce o creștere a concentrației de alcool din sânge de aproximativ 12,8 mg/100 ml.

O doză de 240 mg/m² din acest medicament administrată unui adolescent cu vârsta de 12 ani cu greutatea de 40 kg va determina o expunere la etanol de 110 mg/kg, ceea ce poate produce o creștere a concentrației de alcool din sânge de aproximativ 18,3 mg/100 ml.

Este foarte posibil ca alcoolul din acest preparat să afecteze copiii și adolescenții. Aceste efecte pot fi o senzație de somnolență și modificări de comportament. De asemenea, poate fi afectată capacitatea de concentrare și de participare la activități fizice.

Aceste efecte trebuie avute în vedere la copii și adolescenți și la grupurile cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau cu epilepsie.

Propilenglicol

PHELINUN 50 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 6,2 g propilenglicol în fiecare 10 ml de solvent, echivalentul a 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 24,9 g propilenglicol în fiecare 40 ml de solvent, echivalentul a 0,62 g/ml.

Administrarea concomitentă cu orice substrat pentru alcool dehidrogenază, cum ar fi etanolul, poate induce reacții adverse grave la copiii cu vârsta sub 5 ani.

Deși nu s-a demonstrat că propilenglicolul produce toxicitate asupra funcției de reproducere sau asupra dezvoltării la animale sau la om, acesta poate ajunge la făt și a fost găsit în laptele matern. În consecință, administrarea propilenglicolului la paciențele gravide sau care alăptează trebuie analizată de la caz la caz.

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică este obligatorie monitorizarea medicală, pentru că au fost raportate diferite reacții adverse atribuite propilenglicolului, cum ar fi disfuncție renală (necroză tubulară acută), insuficiență renală acută și disfuncție hepatică.

În asociere cu doze mari sau la utilizarea prelungită a propilenglicolului au fost raportate diverse reacții adverse, cum ar fi: hiperosmolalitate, acidoză lactică; disfuncție renală (necroză tubulară acută), insuficiență renală acută; cardiotoxicitate (aritmie, hipotensiune); tulburări ale sistemului nervos central (depresie, comă, convulsii); deprimare respiratorie, dispnee; disfuncție hepatică; reacție hemolitică (hemoliză intravasculară) și hemoglobinurie sau disfuncție organică multiplă. Reacțiile adverse sunt de obicei reversibile după renunțarea la propilenglicol, iar în cazurile mai severe în urma hemodializei.

Se impune monitorizarea medicală.

Sodiu

PHELINUN 50 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per flacon, adică practic nu conține sodiu.

PHELINUN 200 pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament conține 62,52 mg de sodiu per flacon, echivalent cu 3 % din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acid nalidixic

Administrarea intravenoasă de PHELINUN în doze mari împreună cu acid nalidixic la copii a cauzat enterocolită hemoragică cu evoluție letală. Tratamentul concomitent cu melfalan și acid nalidixic trebuie evitat.

Busulfan

La copii și adolescenți, în cazul schemei terapeutice cu asocierea busulfan-melfalan, s-a raportat că administrarea melfalanului la mai puțin de 24 de ore după ultima administrare de busulfan pe cale orală poate influența apariția de toxicități.

Ciclosporină

A fost descrisă insuficiență renală la pacienții cu transplant de măduvă osoasă cărora li s-a administrat tratament de condiționare prealabil cu doze mari de melfalan administrate intravenos, iar ulterior li s-a administrat ciclosporină pentru a preveni boala greftă contra gazdă.

Vaccinuri vii atenuate

A fost descris un risc de stare patologică generalizată care poate avea evoluție letală. Riscul este crescut la pacienții deja imunocompromiși de boala preexistentă. Trebuie utilizat un vaccin inactivat, dacă există (poliomielită).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

La fel ca în cazul tuturor tratamentelor citotoxice, pacienții bărbați și femei cărora li se administrează melfalan trebuie să utilizeze metode contraceptive sigure și eficiente timp de șase luni după încetarea tratamentului.

Sarcina

Datele privind utilizarea melfalanului la femei gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul pentru om nu este cunoscut, dar având în vedere proprietățile mutagene și similaritatea structurală a melfalanului cu compuși cunoscuți a fi teratogeni, este posibil ca acesta să poată induce malformații congenitale la descendenții pacienților tratați.

Trebuie evitată ori de câte ori este posibil utilizarea melfalanului ca tratament împotriva cancerului în timpul sarcinii, în special în timpul primului trimestru. În fiecare caz, trebuie să se evalueze dacă beneficiul tratamentului depășește riscul potențial pentru făt.

TCSH este contraindicat la femeile gravide. Prin urmare, melfalanul este contraindicat în timpul sarcinii pentru această indicație (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se știe dacă melfalanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza proprietăților sale mutagene, melfalanul este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Melfalanul cauzează supresia funcției ovariene la femeile în premenopauză, determinând amenoree la un număr semnificativ de paciente.

Din studiile pe animale există dovezi că melfalanul poate avea un efect advers asupra spermatogenezei (vezi pct. 5.3). Prin urmare, este posibil ca melfalanul să cauzeze sterilitate temporară sau permanentă la pacienții de sex masculin. Se recomandă crioprezervarea spermei înainte de tratament.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Melfalanul are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este foarte posibil ca anumite reacții adverse la melfalan, cum ar fi greața și vărsăturile, să afecteze această capacitate. Acest medicament conține și alcool, care este de natură să afecteze copiii și adolescenții (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost toxicitate hematologică și gastrointestinală, precum și tulburări ale sistemului imunitar, acestea fiind considerate consecințe așteptate ale mielosupresiei. Infecțiile și boala grefă contra gazdă (GvHD), acută și cronică, au fost raportate drept cauze majore ale morbidității și mortalității în cazul alo-TCSH. De asemenea, au fost raportate frecvent insuficiență medulară, stomatită, inflamare a mucoaselor, hemoragie gastrointestinală, diaree, greață, vărsături, amenoree, tulburări ovariene și menopauză prematură.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse descrise la acest punct au fost identificate din informațiile aferente altor medicamente care conțin melfalan, în urma parcurgerii literaturii de specialitate publicate și din baza de date europeană EudraVigilance privind utilizarea melfalanului ca parte a schemelor de tratament combinat în cazul alo-TCSH. Cu excepția sindromului Stevens-Johnson și a necrolizei epidermice toxice depistate la un singur pacient, reacțiile adverse raportate la cel puțin doi pacienți au fost incluse în tabelul de mai jos.

Frecvențele sunt descrise astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA	Frecvență	Reacții adverse la medicament
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție
	Mai puțin frecvente	Șoc septic
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	Al doilea cancer primar, Leucemie mieloidă acută secundară, Sindrom mielodisplazic secundar
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Mielosupresie care duce la Neutropenie, Trombocitopenie, Anemie
	Mai puțin frecvente	Microangiopatie trombotică
	Rare	Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente	Boală grefă contra gazdă acută, Boală grefă contra gazdă cronică
	Rare	Hipersensibilitate (urticarie, edem, erupții pe piele și șoc anafilactic)
	Cu frecvență necunoscută	Limfohistiocitoză hemofagocitară
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Hemoragie intracraniană
Tulburări cardiace	Rare	Stop cardiac
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență cardiacă, Cardiomiopatie,

Clasificare pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA	Frecvență	Reacții adverse la medicament
		Efuziune pericardică
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hemoragie, Tromboză venoasă profundă și Embolie pulmonară
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Boală pulmonară interstițială, Fibroză pulmonară, Sindromul pneumoniei idiopatice, Hemoragie pulmonară, Insuficiență respiratorie, Sindromul detresei respiratorii acute, Pneumonită
	Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune pulmonară
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Diaree, Greață, Vărsături, Stomatită, Hemoragie gastrointestinală
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatotoxicitate, Boală hepatică veno-ocluzivă
	Rare	Valori anormale ale testelor funcției hepatice, Icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Alopecie după doză mare
	Frecvente	Alopecie după doză convențională
	Mai puțin frecvente	Erupție maculopapulară, Alopecie
	Rare	Prurit
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson, Necroliză epidermică toxică
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Afecțiuni renale acute, Insuficiență renală
	Cu frecvență necunoscută	Cistită hemoragică, Sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Amenoree, insuficiență ovariană, Tulburare ovariană, Menopauză prematură, Azoospermie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Inflamare a mucoaselor, Sindromul disfuncției organice multiple, Pirexie
	Mai puțin frecvente	Senzație de căldură, Parestizie
Investigații diagnostice	Cu frecvență necunoscută	Valori crescute ale creatininei serice

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Deși nu sunt direct asociate cu melfalanul, infecțiile și GvHD au reprezentat cauzele majore de morbiditate și mortalitate, în special în cazul transplantului alogen.

Infecții și infestări

Toți pacienții din populația țintă sunt expuși riscului de infecții din cauza statusului de imunodeficiență. Mielosupresia și efectele imunosupresoare induse de melfalan pot facilita apariția unor infecții care pot avea evoluție letală în manifestările cele mai severe. Poate fi utilă adoptarea de măsuri profilactice, cum ar fi administrarea de agenți antiinfecțioși.

Boala grefă contra gazdă

GvHD este o complicație foarte frecventă în cazul TCSH alogen. Până la ~ 60 % dintre pacienți dezvoltă GvHD acută și/sau cronică. Severitatea GvHD poate să varieze de la ușoară la letală în manifestările cele mai severe ale bolii.

Apariția GvHD poate fi prevenită prin utilizarea terapiei imunosupresoare după transplantul de celule stem hematopoietice ca măsură profilactică.

Copii și adolescenți

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Conform rapoartelor de siguranță existente în literatura de specialitate, copiii și adolescenții par a fi mai susceptibili la apariția complicațiilor respiratorii decât adulții. În special, complicațiile respiratorii letale au fost raportate ca fiind mai frecvente la copii mici cu vârsta sub 2 ani, decât la copii și adolescenți.

Tulburări gastrointestinale

Conform rapoartelor de siguranță existente în literatura de specialitate, copiii și adolescenții par a fi mai susceptibili la apariția complicațiilor gastrointestinale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Semnele cele mai probabile ale supradozajului acut în cazul utilizării pe cale intravenoasă sunt efectele gastrointestinale, printre care greața și vărsăturile. De asemenea, poate fi lezată mucoasa gastrointestinală. În urma supradozajului pe cale intravenoasă a fost raportată diaree, uneori hemoragică. Principalul efect toxic este supresia măduvei osoase, care duce la anemie, neutropenie și trombocitopenie.

Tratament

Nu există niciun antidot specific. Hemoleucograma trebuie monitorizată atent timp de cel puțin patru săptămâni după supradozaj, până când apar dovezi de recuperare.

Tratamentul trebuie să fie simptomatic: transfuzie de sânge, terapie cu antibiotice, factori de creștere hematopoietică, dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, analogi de nitrogen mustard, codul ATC: L01AA03.

Mecanism de acțiune

Melfalanul este un agent alchilant bifuncțional care împiedică separarea și replicarea ADN-ului. Formarea de ioni intermediari de carboniu de la fiecare dintre cele două grupări bis-2-cloroetil permite alchilarea prin legături covalente cu atomul de azot din poziția 7 a guaninei de pe ADN, formând legături încrucișate între cele două catene ale ADN-ului și împiedicând astfel replicarea celulară.

Siguranță și eficacitate clinică

Documentația privind siguranța și eficacitatea PHELINUN în asociere cu alte medicamente citotoxice se bazează pe date din literatura de specialitate. În total, studiile raportează rezultate privind eficacitatea pentru 3 096 de pacienți, 607 dintre ele provenind din studii care au raportat rezultate doar la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani). Criteriile de evaluare din aceste studii au fost supraviețuirea globală (SG), supraviețuirea fără semne de boală (SFSB), supraviețuirea fără evenimente (SFE) și mortalitatea fără recădere (MFR). Rezultatele studiilor clinice publicate care susțin eficacitatea melfalanului sunt sintetizate mai jos, separate pe adulți și, respectiv, copii și adolescenți.

Adulți

Baron et al., 2015

Acest studiu retrospectiv, realizat de grupul de lucru pentru leucemie acută al Grupului European pentru Transplant de Sânge și Măduvă (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*), a comparat rezultatele pentru o cohortă de 394 de pacienți cu LMA cărora li s-a administrat TCSH de la frați după tratamentul cu fludarabină-busulfan (n=218) sau cu fludarabină-melfalan (n=176). Doza de busulfan a variat între 7,1-8,9 mg/kg [administrare orală] sau 6,0-6,9 mg/kg [administrare intravenoasă]; doza de melfalan a variat între 130-150 mg/m². Ambele sunt considerate RIC. A existat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a riscului de recădere la 2 ani pentru tratamentul cu fludarabină-melfalan (FM) față de cel cu fludarabină-busulfan (FB) la pacienții cu LMA (FM 20 %, FB 30 %; p=0,007), care a fost confirmată în analiza multivariată (RR 0,5, Î 95 % 0,3-0,8, p=0,01).

Kawamura et al., 2017

Acest studiu retrospectiv, realizat în Japonia, a comparat rezultatele transplantului la pacienți cu vârsta de 50 de ani sau peste cu LMA, LLA sau SMD după tratamentul cu fludarabină în asociere cu melfalan (140 mg/m² i.v.) (FM, n=423), fludarabină în asociere cu doze intermediare de busulfan (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n=463) și fludarabină în asociere cu doze mai mari de busulfan (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n=721). FM și FB2 sunt considerate regimuri RIC, iar FB4 este considerat regim MAC. A existat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a riscului de recădere la 3 ani pentru tratamentul cu fludarabină-melfalan față de cel cu fludarabină-doza intermediară de busulfan (FB2) la pacienții cu LMA/LLA/SMD (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; p=0,0027), confirmată în analiza multivariată (RR 0,56, Î 95 % 0,42-0,74, p<0,001).

Eom et al., 2013

Acest studiu caz-control, realizat în Coreea de Sud pe pacienți cu LLA cu risc mare aflați la prima sau a doua remisie completă, a comparat rezultatele după transplantul alo-TCSH precedat de RIC (melfalan 140 mg/m² și fludarabină 150 mg/m²; n=60) sau MAC (TBI 13,2 Gy + ciclofosamidă 120 mg/kg; n=120). Rata SG la 5 ani pentru tratamentul cu fludarabină-melfalan a fost de 54,5 %. Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între rata SG la 5 ani pentru tratamentul cu fludarabină-melfalan și cea pentru TBI-ciclofosamidă la pacienții cu LLA cu risc

mare, în pofida faptului că pacienții RIC erau mai în vârstă sau aveau mai multe comorbidități și, prin urmare, nu erau eligibili pentru condiționarea mieloablativă.

Copii și adolescenți

Afecțiuni hematologice maligne

Trei studii retrospective au demonstrat siguranța și eficacitatea PHELINUN în asociere cu alte medicamente citotoxice înainte de TCSH alogen la copii și adolescenți cu afecțiuni hematologice maligne, printre care LMA și SMD.

Lucchini et al. 2017

Acest studiu retrospectiv, realizat de grupul de lucru pentru leucemie acută al Grupului European pentru Transplant de Sânge și Măduvă, a comparat rezultatele pentru copii cu vârste > 2 până la < 18 ani care au fost supuși primului TCSH alogen de la un frate sau o soră compatibilă sau de la un donator neînrudit pentru LMA la CR1 după tratamentul cu busulfan-ciclofosfamidă-melfalan (140 mg/m²) (n=133), busulfan-ciclofosfamidă (n=389) sau TBI-ciclofosfamidă (n=109). Toate tratamentele sunt considerate MAC.

A existat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a ratei de recădere la 5 ani pentru tratamentul cu busulfan-ciclofosfamidă-melfalan (BuCyMel) față de cel cu TBI-ciclofosfamidă (TBICy) și cel cu busulfan-ciclofosfamidă (BuCy): (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %; p<0,01), confirmată în analiza multivariată (RR 0,44, Î 95 % 0,25-0,80; p<0,01).

Rata SG și rata MFR la 5 ani pentru regimul BuCyMel au fost de 76,6 % și de 10,8 %, fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic ale ratei SG sau MFR între grupuri la 5 ani în analiza multivariată.

Locatelli et al., 2015

Acest studiu retrospectiv, realizat de grupul AIEOP, a analizat rezultatele obținute de la 143 de copii, printre care 39 de pacienți cu vârsta între 0-1 ani și 17 cu vârsta între 1-2 ani, cărora li s-a administrat alo-TCSH pentru consolidarea remisiei după atingerea CR1 în LMA. Regimul de condiționare a constat în busulfan, ciclofosfamidă și melfalan (140 mg/m²).

Într-o analiză de subgrup a diferitelor categorii de vârstă (<1 an, 1-2 ani, 2-10 ani, >10 ani) nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în supraviețuirea fără semne de boală la 8 ani. Nu a fost raportată o analiză a asocierii între vârstă și criteriile finale de evaluare SG și MAT.

Strahm et al., 2011

Acest studiu retrospectiv, realizat de Grupul de lucru european pentru SMD la copii, a analizat 97 de copii cu SMD tratați cu un alo-TCSH după terapia de inducție cu BuCyMel (melfalan 140 mg/m² în doză unică). Rata SG a fost de 63 %, rata SFE a fost de 59 %, iar rata de recădere a fost de 21 % la 5 ani.

Studiul realizat de Lucchini et al. 2017 nu a cuprins copii cu vârsta sub doi ani, iar studiul realizat de Locatelli et al. 2015 nu a raportat separat SG, datele privind siguranța și MAT pentru această categorie de vârstă. În plus, în studiul realizat de Sauer et al., 2019, de evaluare a regimului BuCyMel la copiii cu LMA, MAT s-a corelat cu vârsta cu o rată de 9 % la copii mai mici de 12 ani și cu o rată de 31 % la copiii mai mari și la adolescenți. Prin urmare, nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea la copiii cu vârsta <2 ani cu LMA, iar melfalanul nu trebuie utilizat la copii cu LMA cu vârsta >12 ani (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni hematologice non-maligne

Zece studii au evaluat siguranța și eficacitatea PHELINUN în asociere cu alte medicamente citotoxice înainte de TCSH alogen la un total de 504 pacienți, inclusiv copii și adolescenți (interval de vârstă 2 luni-18 ani), cu afecțiuni hematologice non-maligne printre care talasemie, siclemie, limfohistiocitoză hemofagocitară (HLH) și boală limfoproliferativă X-linkată, imunodeficiență combinată și imunodeficiență variabilă comună, imunodeficiență combinată severă (SCID), tulburări de insuficiență medulară – anemie non-Fanconi și tulburări metabolice.

Cele mai multe studii au utilizat un regim RIC constând în alemtuzumab, fludarabină și melfalan 140 mg/m². Cel mai amplu studiu a fost realizat de Marsh et al. 2015.

Marsh et al. 2015

În acest studiu retrospectiv privind alo-TCSH în afecțiunile hematologice non-maligne, 210 copii au primit un regim RIC constând în alemtuzumab, fludarabină și melfalan 140 mg/m². SG raportată la 1 an a fost de 78 %, iar la 3 ani a fost de 69 %. SFE la trei ani a fost de 84 % pentru pacienții supuși transplantului cu donator înrudit HLA compatibil, față de 64 %, 57 % și 14 % în cazul pacienților care au fost supuși transplantului cu donator neînruudit compatibil, cu donator cu 1 alelă incompatibilă și, respectiv, cu donator cu 2 alele incompatibile ($P < 0,001$). 5 % din pacienți au necesitat repetarea transplantului din cauza pierderii grefei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția melfalanului administrat pe cale orală este foarte variabilă, atât din punct de vedere al timpului până la prima apariție a medicamentului în plasmă, cât și al concentrației plasmatice maxime. În studiile privind biodisponibilitatea absolută a melfalanului, biodisponibilitatea medie absolută a variat între 56 și 85 %.

Poate fi utilizată administrarea intravenoasă pentru a se evita variabilitatea absorbției asociată cu tratamentul mieloablative.

Distribuție

Melfalanul se distribuie în majoritatea țesuturilor corpului. Se leagă moderat de proteinele plasmatice, gradul de legare raportat variind de la 69 % la 78 %. Există dovezi că legarea de proteine este liniară în intervalul concentrațiilor plasmatice obținute de obicei în terapia cu doze standard, dar și că legarea poate deveni dependentă de concentrație la concentrațiile observate în terapia cu doze mari. Principala proteină de legare este albumina serică, care formează aproximativ 55-60 % din legături, iar 20 % se leagă de α 1-acid glicoproteină. În plus, studiile privind legarea melfalanului au evidențiat existența unui component ireversibil care poate fi atribuit reacției de alchilare cu proteinele plasmatice.

La 28 de pacienți cu diferite neoplazii cărora li s-au administrat doze între 70 și 200 mg/m² suprafață corporală totală sub formă de perfuzie cu durata de 2-20 de minute, volumele medii de distribuție la starea de echilibru și în compartimentul central au fost de $40,2 \pm 18,3$ litri și, respectiv, $18,2 \pm 11,7$ litri.

Melfalanul prezintă o penetrare limitată a barierei hemato-encefalice. Mai mulți cercetători au prelevat lichid cefalorahidian și nu au identificat cantități măsurabile de medicament. Au fost observate concentrații scăzute în lichidul cefalorahidian (~10 % din cele plasmatice) într-un studiu cu doză unică mare la copii.

Metabolizare

Hidroliza chimică a melfalanului la monohidroximelfalan și dihidroximelfalan este cea mai importantă cale metabolică la om. Acești metaboliți sunt inactivi.

Datele *in vivo* și *in vitro* sugerează că determinantul major al timpului de înjumătățire plasmatică a medicamentului la om este degradarea spontană și nu metabolizarea enzimatică.

Eliminare

La 15 copii și 11 adulți cărora le-a fost administrată o doză mare de melfalan intravenos (140 mg/m² suprafață corporală totală) cu diureză forțată, s-a constatat că timpii de înjumătățire plasmatică inițial și terminal au fost de $6,5 \pm 3,6$ minute și, respectiv, de $41,4 \pm 16,5$ minute. La 28 de pacienți cu diferite neoplazii cărora le-au fost administrate doze între 70 și 200 mg/m² suprafață corporală totală sub formă de perfuzie cu durata de 2-20 de minute au fost înregistrați timpi medii de înjumătățire plasmatică inițial și terminal de $8,8 \pm 6,6$ minute și, respectiv, de $73,1 \pm 45,9$ minute. Clearance-ul mediu a fost de $564,6 \pm 159,1$ ml/min.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Clearance-ul melfalanului poate fi scăzut în cazul insuficienței renale (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Vârstnici

Nu s-a dovedit existența niciunei corelații între vârstă și clearance-ul melfalanului sau cu timpul de înjumătățire terminal prin eliminare (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenitate

Melfalanul a fost mutagen la *Salmonella typhimurium*. Melfalanul a produs aberații cromozomiale *in vitro* (celule de mamifere) și *in vivo* (rozătoare).

Informațiile clinice privind toxicitatea potențială a melfalanului sunt prezentate la pct. 4.4 și 4.6.

Carcinogenitate

Similar altor agenți de alchilare, melfalanul a fost raportat ca fiind leucemogen. Au existat raportări de apariție a leucemiei acute după tratamentul cu melfalan pentru boli precum amiloidoză, melanom malign, mielom multiplu, macroglobulinemie, sindromul aglutininelor la rece și cancer ovarian.

Când se are în vedere utilizarea melfalanului, beneficiul terapeutic potențial trebuie evaluat în raport cu riscul care poate apărea.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și fertilității

Melfalanul a fost teratogen la șobolani după expunerea la doza unică în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere după doze repetate, melfalanul a prezentat toxicitate maternă și a indus malformații congenitale.

O doză unică de melfalan la șoarecii masculi a indus citotoxicitate și aberații cromozomiale în spermatozoizi. La femelele de șoarece s-a observat o reducere a numărului de pui per fătare. După recuperare, numărul de pui per fătare a continuat să scadă în timp, lucru care a fost asociat cu reducerea numărului de foliculi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Acid clorhidric (ajustarea pH-ului) (E507)

Povidonă (E1201)

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

Propilenglicol (E1520)

Etanol

Citrat de sodiu (E331)

6.2 Incompatibilități

PHELINUN nu este compatibil cu soluțiile perfuzabile care conțin glucoză.

Se recomandă să se utilizeze doar soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

Acest medicament nu poate fi amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

PHELINUN 50 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon sigilat

3 ani.

PHELINUN 200 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon sigilat

3 ani.

După reconstituire și diluare

După reconstituire și diluare, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 1 oră și 30 de minute la 25 °C. Prin urmare, timpul total de la reconstituire și diluare până la finalizarea perfuziei nu trebuie să depășească 1 oră și 30 de minute.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluția reconstituită nu trebuie păstrată la frigider întrucât acest lucru va cauza precipitarea.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider.

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere

Flacon din sticlă tip I, închis cu dop de cauciuc acoperit cu clorbutil și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu.

Solvent

Flacon din sticlă tip I, închis cu dop de cauciuc acoperit cu clorbutil și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu.

Mărime de ambalaj: un flacon care conține 50 mg sau 200 mg melfalan și un flacon care conține 10 ml sau 40 ml de solvent.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluției de PHELINUN

Pulberea trebuie reconstituită imediat după deschiderea flaconului.

PHELINUN trebuie preparat la o temperatură sub 25 °C, prin reconstituirea pulberii liofilizate cu 10 ml sau 40 ml de solvent și agitarea imediată, cu putere, până când se obține o soluție limpede, fără particule vizibile. Se va utiliza doar soluția limpede care nu conține particule vizibile.

Cu excepția cazului în care concentratul se administrează într-o soluție perfuzabilă cu administrare rapidă printr-un port de injectare, soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar, înainte de administrare, cu un volum corespunzător de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a se obține o concentrație finală cuprinsă între 0,45 și 4,0 mg/ml.

Concentratul și soluția de PHELINUN au o stabilitate limitată și trebuie preparate imediat înainte de utilizare.

Durata maximă între reconstituire și diluarea soluției în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) și finalizarea perfuziei este de 1 oră și 30 de minute.

Manipulare și eliminare

PHELINUN trebuie preparat pentru utilizare într-o zonă specială de preparare. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să poarte echipament adecvat, care să includă îmbrăcăminte cu mâneci lungi, protecție pentru față, bonete de protecție, ochelari de protecție, mănuși sterile de unică folosință, câmpuri de protecție pentru blatul de lucru, recipiente și saci pentru colectarea deșeurilor. Orice recipient spart trebuie tratat cu aceleași precauții și considerat a fi deșeu contaminat. Profesioniștii din domeniul sănătății sau personalul medical trebuie să respecte procedurile de manipulare și eliminare în condiții de siguranță a antineoplazicelor, iar acestea trebuie să fie conforme cu recomandările actuale pentru medicamentele citotoxice (vezi pct. 4.2).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL (I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PHELINUN 50 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
melfalan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține 50 mg melfalan (sub formă de clorhidrat de melfalan).

După reconstituirea cu 10 ml de solvent, concentrația finală a soluției este de 5 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere: acid clorhidric și povidonă

Solvent: apă pentru preparate injectabile, propilenglicol, etanol și citrat de sodiu. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon cu 50 mg pulbere

Un flacon cu 10 ml solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire/diluare: medicamentul trebuie utilizat imediat.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la frigider.

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1487/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon pulbere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

PHELINUN 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

melfalan

Utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

ADIENNE S.r.l. S.U.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon solvent

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru PHELINUN 50 mg

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Doar pentru dizolvare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

ADIENNE S.r.l. S.U.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PHELINUN 200 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
melfalan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține 200 mg melfalan (sub formă de clorhidrat de melfalan).

După reconstituirea cu 40 ml de solvent, concentrația finală a soluției este de 5 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere: acid clorhidric și povidonă

Solvent: apă pentru preparate injectabile, propilenglicol, etanol și citrat de sodiu. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon cu 200 mg pulbere

Un flacon cu 40 ml solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire/diluare: medicamentul trebuie utilizat imediat.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la frigider.

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1487/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**Flacon pulbere****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PHELINUN 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
melfalan

Utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere conține 200 mg melfalan (sub formă de clorhidrat de melfalan).

După reconstituirea cu 40 ml de solvent, concentrația finală a soluției este de 5 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid clorhidric și povidonă. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon cu 200 mg pulbere

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire/diluare: medicamentul trebuie utilizat imediat.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la frigider.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1487/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon solvent

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru PHELINUN 200 mg

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Doar pentru dizolvare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 ml

6. ALTE INFORMAȚII

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

PHELINUN 50 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă melfalan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este PHELINUN și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze PHELINUN
3. Cum să utilizați PHELINUN
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PHELINUN
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este PHELINUN și pentru ce se utilizează

PHELINUN conține substanța activă numită melfalan, care aparține unui grup de medicamente numite citotoxice (numite și chimioterapice) și care acționează prin reducerea numărului anumitor celule.

PHELINUN poate fi utilizat, singur sau în asociere cu alte medicamente sau cu iradierea corporală totală, pentru a trata:

- diferite tipuri de cancer al măduvei osoase: mielom multiplu, leucemie limfoblastică acută (numită și leucemie limfocitară acută, LLA) și leucemie mieloidă acută (LMA)
- limfom malign (limfom Hodgkin și limfom non-Hodgkin) – cancer care afectează anumite tipuri de celule albe din sânge numite limfocite (celule care luptă împotriva infecțiilor)
- neuroblastom, un tip de cancer care se dezvoltă din celulele nervoase anormale din organism
- cancer al ovarelor în stadiu avansat
- cancer de sân în stadiu avansat

PHELINUN se utilizează, de asemenea, în asociere cu alte medicamente citotoxice, ca medicament pregătitor înainte de transplantul de celule stem sanguine pentru tratarea cancerului de sânge la adulți, precum și a cancerului și a afecțiunilor necanceroase ale sângelui la copii și adolescenți.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze PHELINUN

Dacă aveți îndoieli, nu ezitați să vă adresați medicului pentru recomandări.

Nu trebuie să vi se administreze PHELINUN

- dacă sunteți alergic la melfalan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți gravidă (doar în cazul tratamentului anterior transplantului cu celule stem) sau alăptați (vezi pct. 2 „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”).

Atenționări și precauții

Dacă urmează să fiți tratat cu melfalan, vi se va monitoriza atent sângele, deoarece acest medicament este un citotoxic puternic, care determină o scădere accentuată a numărului de celule sanguine.

Înainte de tratamentul cu melfalan, spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare din următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră:

- dacă ați făcut recent radioterapie sau ați luat medicamente împotriva cancerului, deoarece acestea scad frecvent numărul de celule sanguine;
- dacă aveți semne de infecție (febră, frisoane etc.). În cazul tratamentului cu melfalan, medicul dumneavoastră vă poate prescrie medicamente pentru a preveni infecțiile, cum ar fi antibiotice, antifungice sau antivirale. De asemenea, medicul dumneavoastră poate lua în considerare administrarea de medicamente derivate din sânge (de exemplu, globule roșii și trombocite);
- dacă aveți probleme cu rinichii sau insuficiență renală (rinichii dumneavoastră nu funcționează suficient de bine). În acest caz, doza de PHELINUN trebuie redusă;
- dacă ați avut vreodată un cheag de sânge în venă (tromboză). Utilizarea melfalanului în asociere cu lenalidomidă și prednison sau talidomidă sau dexametazonă poate mări riscul de formare de cheaguri de sânge. Medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze medicamente pentru a preveni apariția acestor probleme.

Se recomandă hidratarea adecvată și diureza forțată (volume mari de fluide administrate în venă prin picurare) când vi se administrează melfalan.

Pentru a preveni și trata infecțiile, vi se vor administra medicamente cum sunt medicamentele antiinfecțioase.

Pentru a preveni și trata complicațiile gastrointestinale, vi se vor administra medicamente cum sunt medicamentele antiemetice.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți există o probabilitate mai mare de apariție a complicațiilor respiratorii și gastrointestinale grave. Comunicați imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă apar tulburări respiratorii sau gastrointestinale.

Melfalanul nu trebuie utilizat ca medicament de pregătire înainte de transplantul de celule stem la adolescenții cu vârsta de peste 12 ani cu leucemie mieloidă acută.

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea utilizării melfalanului ca medicament de pregătire înainte de transplantul de celule stem la copii cu vârsta mai mică de 2 ani, pentru tratamentul leucemiei mioide acute și al leucemiei limfoblastice acute.

PHELINUN împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre următoarele:

- alte medicamente citotoxice (chimioterapie);
- acid nalidixic (un antibiotic utilizat pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar). Acesta poate cauza enterocolită hemoragică cu evoluție letală la copii dacă se administrează în același timp cu melfalan;
- busulfan (utilizat pentru tratamentul unui anumit tip de cancer). La copii, s-a raportat că administrarea melfalanului la mai puțin de 24 de ore după ultima administrare orală a busulfanului poate influența apariția toxicității;

- dacă urmează să fiți vaccinat sau ați fost vaccinat recent. Motivul este că unele vaccinuri cu virusuri vii atenuate (cum sunt cele pentru poliomielită, rujeolă, oreion și rubeolă) vă pot produce o infecție dacă vă sunt administrate în perioada în care urmați tratament cu melfalan.

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală când s-a utilizat ciclosporină pentru prevenirea bolii grefă contra gazdă după transplantul de celule stem sanguine.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Sarcina

Transplantul de celule stem este contraindicat la femeile gravide. Pentru celelalte indicații, tratamentul cu melfalan nu este recomandat în timpul sarcinii, deoarece poate cauza afectare permanentă a fătului.

Dacă sunteți deja gravidă, este important să discutați cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze melfalan.

Va trebui să analizați împreună cu medicul dumneavoastră care sunt riscurile și beneficiile tratamentului cu melfalan pentru dumneavoastră și pentru copil.

Trebuie să luați măsuri de precauție contraceptive adecvate pentru a evita sarcina în timp ce dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră sunteți tratați cu melfalan, precum și timp de 6 luni după tratament.

Alăptarea

Nu se știe dacă melfalanul trece în laptele matern. Nu alăptați în timpul tratamentului cu PHELINUN.

Fertilitatea

Melfalanul poate afecta ovarele sau sperma, ceea ce poate cauza infertilitate (incapacitate de a avea copii).

La femei se poate opri ovulația și, în consecință, menstruația (amenoree). La bărbați, conform rezultatelor obținute din studiile pe animale, este posibil să nu mai existe spermatozoizi viabili sau să fie prezenți în număr mic. Prin urmare, se recomandă ca bărbații să meargă la un consult pentru conservarea spermei înainte de tratament.

Contracepția la bărbați și femei

Se recomandă ca bărbații și femeile cărora li se administrează melfalan să utilizeze măsuri de precauție contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după acesta.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate produce greață și vărsături, care vă pot reduce capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Medicamentul conține și alcool, care poate să afecteze copiii și adolescenții (vezi pct. 2 „PHELINUN conține etanol (alcool)).

PHELINUN conține etanol (alcool)

Acest medicament conține 0,4 g de alcool (etanol) în fiecare flacon cu solvent, echivalentul a 42 mg/ml (0,42 % m/v). Cantitatea din flaconul cu solvent pentru acest medicament este echivalentă cu 10 ml de bere sau 4 ml de vin.

Adulți

Cantitatea de alcool din acest medicament este puțin probabil să aibă un efect la adulți.

Cantitatea de alcool din acest medicament poate să modifice efectele altor medicamente.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați alte medicamente.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați acest medicament. Vedeți și informațiile de la punctul „Sarcina” de mai sus.

Dacă sunteți dependent de alcool, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să luați acest medicament.

Copii și adolescenți

Este foarte posibil ca alcoolul din acest preparat să afecteze copiii și adolescenții. Aceste efecte pot fi o senzație de somnolență și modificări de comportament. De asemenea, poate fi afectată capacitatea de concentrare și de participare la activități fizice. Dacă aveți epilepsie sau probleme cu ficatul, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați acest medicament.

Cantitatea de alcool din acest medicament poate să modifice efectele altor medicamente.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați alte medicamente.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați acest medicament. Vedeți și informațiile de la punctul „Sarcina” de mai sus.

Dacă sunteți dependent de alcool, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să luați acest medicament.

PHELINUN conține propilenglicol

Acest medicament conține 6,2 g de propilenglicol în fiecare 10 ml de solvent, echivalentul a 0,62 g/ml.

Dacă copilul dumneavoastră are vârsta sub 5 ani, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a i se administra acest medicament, în special dacă utilizează și alte medicamente care conțin propilenglicol sau alcool.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, nu luați acest medicament, decât dacă vă este recomandat de medicul dumneavoastră. Vedeți și informațiile de la punctul „Sarcina” de mai sus.

Dacă aveți o boală de ficat sau de rinichi, nu luați acest medicament, decât dacă vă este recomandat de medicul dumneavoastră. Medicul vă poate efectua controale suplimentare pe perioada în care utilizați acest medicament.

Propilenglicolul din acest medicament poate avea aceleași efecte ca băutul alcoolului și mărește probabilitatea de reacții adverse.

Utilizați acest medicament doar dacă vă este recomandat de medic. Medicul vă poate efectua controale suplimentare pe perioada în care utilizați acest medicament.

PHELINUN conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per flacon, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

3. Cum se administrează PHELINUN

PHELINUN se administrează întotdeauna de către un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în utilizarea medicamentelor împotriva cancerului sau în transplantul de celule stem.

Medicul dumneavoastră va calcula doza de PHELINUN în funcție de greutatea corporală și de boala dumneavoastră, precum și în funcție de cât de bine vă funcționează rinichii.

Când se utilizează ca tratament înainte de transplantul de celule stem sanguine, PHELINUN se administrează în asociere cu alte medicamente.

Utilizarea la adulți

Doza recomandată variază între 100 și 200 mg/m² suprafață corporală. Doza poate fi împărțită în mod egal pe durata a 2 sau 3 zile consecutive.

Utilizarea la copii și adolescenți

Schema terapeutică este următoarea: o doză între 100 și 240 mg/m² suprafață corporală. Doza poate fi împărțită în mod egal pe durata a 2 sau 3 zile consecutive.

Utilizarea la pacienți cu funcție renală diminuată

De obicei, doza este mai mică, în funcție de severitatea problemei rinichilor.

Administrare

PHELINUN va fi administrat sub formă de perfuzie (picurare) în venă.

Dacă PHELINUN este perfuzat accidental în afara venei și în țesutul înconjurător sau se scurge din venă în țesutul înconjurător, administrarea PHELINUN trebuie întreruptă imediat, pentru că poate produce leziuni severe ale țesutului. De obicei, acest lucru are ca rezultat durere, cum ar fi senzații de înțepătură și de arsură. Dacă pacienții nu pot spune dacă au dureri, trebuie observat dacă apar alte semne la locul de injectare, cum ar fi roșeață și umflare.

Dacă vi se administrează mai mult PHELINUN decât trebuie

Dacă considerați că v-a fost administrată o doză prea mare sau că s-a omis o doză, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Reacții adverse grave

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră specialist sau mergeți la spital dacă apar oricare dintre următoarele:

- Boala grefă contra gazdă după transplantul de celule stem sanguine (când celulele transplantate vă atacă organismul, ceea ce vă poate pune viața în pericol)
- Scădere a numărului de celule sanguine circulante și de trombocite, care poate duce la anemie (scădere a numărului de globule roșii), sângerare anormală, hematom
- Infecții uneori severe și care pun în pericol viața
- Sângerare gastrointestinală
- Disfuncția a două sau a mai multor sisteme de organe, ceea ce poate cauza disconfort și poate pune viața în pericol
- Tulburări ale funcției de reproducere la femei, care pot cauza disfuncție ovariană și menopauză prematură
- La bărbați: absența spermatozoidelor în spermă (azoospermie)
- Șoc septic
- Leucemie, sindrom mielodisplazic (un anumit tip de cancer al sângelui)
- Tulburări respiratorii: insuficiență respiratorie, senzație de lipsă de aer (sindromul de detresă respiratorie acută), inflamație a plămânilor (pneumonită, sindromul pneumoniei idiopatice), îngroșare a țesuturilor din plămâni (boală pulmonară interstițială, fibroză pulmonară), sângerare la nivelul plămânilor
- Formare de cheaguri de sânge în vasele de sânge mici din întregul organism, cu afectare a creierului, rinichilor și inimii
- Sângerare la nivelul creierului
- Tulburări ale ficatului: afecțiuni toxice ale ficatului, blocare a unei vene hepatice
- Afectare a rinichilor (afecțiuni renale acute, sindrom nefrotic), funcție renală diminuată
- Reacție alergică; printre semne se pot număra urticarie, edem, erupții pe piele, pierdere a

- conștienței, respirație greoaie, tensiune arterială mică, insuficiență cardiacă și deces
- Colaps (din cauza stopului cardiac)
- O boală în care globulele roșii sunt distruse prematur – acest lucru vă poate face să vă simțiți foarte obosit, să respirați cu greutate și să simțiți amețeală și dureri de cap sau este posibil să vi se îngălbenescă pielea sau ochii
- Tulburări cardiovasculare: modificări și anomalii ale capacității de pompare a inimii, care cauzează retenție de lichide, senzație de lipsă de aer, senzație de oboseală (insuficiență cardiacă, cardiomiopatie) și inflamație în jurul inimii (efuziune pericardică)
- Creștere a presiunii sângelui în arterele pulmonare
- Inflamare a vezicii urinare asociată cu prezența sângelui în urină
- Complicații inflamatorii și imunologice severe (limfohistiocitoză hemofagocitară)
- Afectare severă a pielii (de exemplu, leziuni, bășici, exfoliere, în cazuri severe descumare), care poate implica întreaga suprafață a corpului și poate pune viața în pericol (sindrom Steven-Johnson, necroliză epidermică toxică)
- Sângerări
- Formare de cheaguri de sânge într-o venă profundă, în special la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă) și blocare a arterei pulmonare (embolie pulmonară)

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Alopecie (cădere a părului) – la doze mari

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Greață
- Vărsături
- Diaree
- Inflamație în interiorul gurii și în jurul acesteia (stomatită)
- Febră, frisoane
- Absența ciclului menstrual (amenoree)
- Alopecie (cădere a părului) – la doze normale

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- Afectiuni ale pielii: înroșire a pielii, cu mici umflături confluențe (erupție maculopapulară)
- Pacienții cu boli grave ale sângelui pot avea senzație de căldură sau de furnicături.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000):

- Mâncărime
- Probleme ale ficatului care pot apărea la analizele de sânge sau pot cauza icter (îngălbenire a albului ochilor și pielii)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Inflamare a vezicii urinare asociată cu prezența sângelui în urină
- Valori crescute ale creatininei în sânge

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

La copii și adolescenți există o probabilitate mai mare de apariție a complicațiilor respiratorii și gastrointestinale grave.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează PHELINUN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flacoanelor și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la frigider.

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

După reconstituire și diluare, medicamentul este stabil timp de 1 oră și 30 de minute la 25 °C. Prin urmare, timpul total de la reconstituire și diluare până la finalizarea perfuziei nu trebuie să depășească de 1 oră și 30 de minute.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține PHELINUN

- Substanța activă este melfalan. Un flacon cu pulbere conține 50 mg melfalan (sub formă de clorhidrat de melfalan). După reconstituirea cu 10 ml de solvent, concentrația finală a soluției este de 5 mg/ml.
- Celelalte componente sunt:
Pulbere: acid clorhidric (E507) și povidonă (E1201)
Solvent: apă pentru preparate injectabile, propilenglicol (E1520), etanol și citrat de sodiu (E331) (vezi pct. 2).

Cum arată PHELINUN și conținutul ambalajului

PHELINUN este disponibil sub formă de pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulberea se furnizează într-un flacon din sticlă transparentă care conține o pulbere sau masă albă până la galben pal. Solventul este o soluție limpede incoloră, furnizată într-un flacon din sticlă transparentă.

Fiecare ambalaj de PHELINUN conține: un flacon cu 50 mg de pulbere (melfalan) și un flacon cu 10 ml de solvent.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în luna AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: : <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

PHELINUN 50 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

La fel ca în cazul tuturor tratamentelor chimioterapice în doze mari, prepararea și manipularea acestui medicament impun o serie de precauții care să asigure atât protecția profesioniștilor din domeniul sănătății, cât și a mediului în care lucrează aceștia, cu luarea în considerare a condițiilor de siguranță impuse pentru pacient.

Pe lângă precauțiile obișnuite de menținere a sterilității preparatelor injectabile, este necesar:

- să se poarte îmbrăcăminte cu mâneci lungi și cu manșete strânse pentru a împiedica eventuala stropire a pielii cu soluție;
- să se poarte măști chirurgicale de unică folosință și ochelari de protecție;
- să se poarte mănuși de unică folosință, după spălarea mâinilor cu soluții aseptice;
- să se prepare soluția într-o zonă prevăzută special;
- să se întrerupă perfuzia în caz de extravazare;
- să se elimine materialele utilizate la prepararea soluției (seringi, comprese, câmpuri, flacon) în recipiente rezervate acestui scop;
- să se distrugă deșeurile contaminate;
- să se manipuleze cu precauție materiile excretate și conținutul vărsăturilor.

Dacă PHELINUN intră accidental în contact cu pielea, aceasta trebuie imediat spălată bine cu apă și săpun.

În caz de contact accidental cu ochii sau cu mucoasele, clătiți cu apă din abundență.

Trebuie evitată inhalarea medicamentului.

Femeile gravide trebuie să evite manipularea medicamentelor citotoxice.

Doze**Adulți**

Mielom multiplu, limfom malign (limfom Hodgkin, non-Hodgkin), leucemie limfoblastică și mieloblastică acută (LLA și LMA), cancer ovarian și adenocarcinom mamar în doze mari
Schema terapeutică este următoarea: o doză între 100 și 200 mg/m² suprafață corporală totală (aproximativ 2,5-5,0 mg/kg greutate corporală). Doza poate fi împărțită în mod egal pe durata a 2 sau 3 zile consecutive. După doze mai mari de 140 mg/m² suprafață corporală totală se impune transplantul autolog de celule stem hematopoietice.

Afecțiuni hematologice maligne înainte de transplantul alogen de celule stem hematopoietice
Doza recomandată este de 140 mg/m² ca doză unică zilnică administrată sub formă de perfuzie sau de 70 mg/m² o dată pe zi timp de două zile consecutive.

Copii și adolescenți

Leucemie limfoblastică și mieloblastică acută în doze mari

Schema terapeutică este următoarea: o doză între 100 și 200 mg/m² suprafață corporală totală (aproximativ 2,5-5,0 mg/kg greutate corporală). Doza poate fi împărțită în mod egal pe durata a 2 sau 3 zile consecutive. După doze mai mari de 140 mg/m² suprafață corporală totală se impune transplantul autolog de celule stem hematopoietice.

Neuroblastom la copii

Doza recomandată pentru a consolida răspunsul obținut cu un tratament convențional este o doză unică între 100 mg/m² și 240 mg/m² suprafață corporală totală (uneori împărțită în mod egal pe durata a 3 zile consecutive), împreună cu transplant autolog de celule stem hematopoietice. Perfuzia se utilizează în monoterapie sau în asociere cu radioterapie și/sau cu alte medicamente citotoxice.

Afecțiuni hematologice înainte de transplantul alogen de celule stem hematopoietice

Doza recomandată este următoarea:

- afecțiuni hematologice maligne: 140 mg/m² ca doză unică zilnică administrată sub formă de perfuzie;
- afecțiuni hematologice non-maligne: 140 mg/m² ca doză unică zilnică administrată sub formă de perfuzie sau 70 mg/m² o dată pe zi timp de două zile consecutive.

Complicații tromboembolice

Cel puțin pe durata primelor 5 luni de tratament trebuie efectuată profilaxia trombozei, în special la pacienții care prezintă un risc mai mare de tromboză. Decizia de a adopta măsuri profilactice antitrombotice trebuie luată după o evaluare amănunțită a riscurilor subiacente specifice fiecărui pacient (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Se recomandă ca pacientului să i se asigure o hidratare adecvată și să se instituie diureza forțată, precum și administrarea profilactică de agenți antiinfecțioși (antibacterieni, antifungici, antivirali) (vezi pct. 4.4).

Tratamentul prealabil cu ciclofosfamidă pare să reducă severitatea problemelor gastrointestinale induse de dozele mari de PHELINUN, iar pentru detalii trebuie consultată literatura de specialitate (vezi pct. 4.8).

Poate fi utilă adoptarea de măsuri profilactice, cum ar fi administrarea de agenți antiinfecțioși (vezi pct. 4.8).

Apariția GvHD poate fi prevenită prin utilizarea terapiei imunosupresoare după transplantul de celule stem hematopoietice ca măsură profilactică (vezi pct. 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există recomandări privind doza pentru administrarea de PHELINUN la vârstnici.

Totuși, la vârstnici se utilizează frecvent dozele convenționale de melfalan.

Experiența utilizării melfalanului în doze mari la pacienții vârstnici este limitată. Prin urmare, trebuie avută în vedere asigurarea statusului de performanță și funcționarea adecvată a organelor înainte de utilizarea melfalanului în doză mare la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală trebuie ajustată doza (vezi pct. 4.4).

Deși variabil, clearance-ul melfalanului poate fi diminuat în caz de insuficiență renală. Melfalanul în doze mari, în asociere cu tratamentul de salvare cu celule stem hematopoietice, a fost utilizat cu succes chiar și la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal dependenți de dializă. Ca ghid, pentru tratamentul cu melfalan în doze mari fără tratament de salvare cu celule stem hematopoietice la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 ml/min) este uzuală o reducere a dozei cu 50%. Tratamentul cu melfalan în doze mari (peste 140 mg/m²) fără tratament de salvare cu celule stem hematopoietice nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală mai severă.

Pentru dozele mari de melfalan administrate intravenos (100-240 mg/m² suprafață corporală totală), necesitatea reducerii dozei depinde de gradul insuficienței renale, de eventualitatea repetării perfuziei cu celule stem hematopoietice și de necesitatea terapeutică. Injecția cu melfalan în doze mai mari de 140 mg/m² trebuie administrată cu tratament de salvare cu celule stem hematopoietice.

Insuficiență hepatică

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară o ajustare a dozei, iar pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu există suficiente date.

Prepararea soluției de PHELINUN

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare.

PHELINUN trebuie preparat la o temperatură sub 25 °C, prin reconstituirea pulberii liofilizate cu 10 ml de solvent și agitarea imediată, cu putere, până când se obține o soluție limpede, fără particule vizibile. Se vor utiliza doar soluțiile limpezi și incolori care nu conțin particule vizibile.

Cu excepția cazului în care concentratul se administrează într-o soluție perfuzabilă cu administrare rapidă printr-un port de injectare, soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar, înainte de administrare, cu un volum corespunzător de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a se obține o concentrație finală cuprinsă între 0,45 și 4,0 mg/ml.

Concentratul și soluția de PHELINUN au o stabilitate limitată și trebuie preparate imediat înainte de utilizare. Durata maximă între reconstituire și diluarea în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) și finalizarea perfuziei este de 1 oră și 30 de minute.

PHELINUN nu este compatibil cu soluțiile perfuzabile care conțin glucoză.

Se recomandă să se utilizeze doar soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

În cazul în care în soluțiile reconstituite sau diluate apare orice turbiditate sau cristalizare vizibilă, preparatul trebuie eliminat.

Mod de administrare

PHELINUN este conceput numai pentru administrare intravenoasă.

În cazul administrării PHELINUN pe cale intravenoasă periferică s-a observat riscul de extravazare. În caz de extravazare, administrarea trebuie întreruptă imediat și trebuie utilizat un cateter venos central.

Se recomandă injectarea lentă a PHELINUN în formă de concentrat (5 mg/ml) în portul de injectare al unei soluții perfuzabile cu administrare rapidă.

Dacă se administrează o doză mare de PHELINUN cu sau fără transplant, se recomandă administrarea sub formă diluată, printr-un cateter venos central, pentru a se evita extravazarea. Dacă injectarea lentă a concentratului (5 mg/ml) într-o soluție perfuzabilă cu administrare rapidă nu este adecvată, PHELINUN poate fi administrat după ce a fost diluat suplimentar cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o soluție „cu administrare lentă” într-o pungă de perfuzie.

În urma diluării suplimentare într-o soluție perfuzabilă, stabilitatea PHELINUN se reduce, iar viteza de degradare crește rapid odată cu creșterea temperaturii.

Se recomandă administrarea perfuziei la temperaturi sub 25 °C.

Eliminare

Orice soluție neutilizată după 1,5 ore trebuie eliminată în conformitate cu ghidurile standard pentru manipularea și eliminarea medicamentelor citotoxice.

Orice medicament neutilizat și orice material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale privind medicamentele citotoxice.

Prospect: Informații pentru utilizator

PHELINUN 200 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă melfalan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este PHELINUN și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze PHELINUN
3. Cum să utilizați PHELINUN
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PHELINUN
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este PHELINUN și pentru ce se utilizează

PHELINUN conține substanța activă numită melfalan, care aparține unui grup de medicamente numite citotoxice (numite și chimioterapice) și care acționează prin reducerea numărului anumitor celule.

PHELINUN poate fi utilizat, singur sau în asociere cu alte medicamente sau cu iradierea corporală totală, pentru a trata:

- diferite tipuri de cancer al măduvei osoase: mielom multiplu, leucemie limfoblastică acută (numită și leucemie limfocitară acută, LLA) și leucemie mieloidă acută (LMA)
- limfom malign (limfom Hodgkin și limfom non-Hodgkin) – cancer care afectează anumite tipuri de celule albe din sânge numite limfocite (celule care luptă împotriva infecțiilor)
- neuroblastom, un tip de cancer care se dezvoltă din celulele nervoase anormale din organism
- cancer al ovarelor în stadiu avansat
- cancer de sân în stadiu avansat

PHELINUN se utilizează, de asemenea, în asociere cu alte medicamente citotoxice, ca medicament pregătitor înainte de transplantul de celule stem sanguine pentru tratarea cancerului de sânge la adulți, precum și a cancerului și a afecțiunilor necanceroase ale sângelui la copii și adolescenți.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze PHELINUN

Dacă aveți îndoieli, nu ezitați să vă adresați medicului pentru recomandări.

Nu trebuie să vi se administreze PHELINUN

- dacă sunteți alergic la melfalan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți gravidă (doar în cazul tratamentului anterior transplantului cu celule stem) sau alăptați (vezi pct. 2 „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”).

Atenționări și precauții

Dacă urmează să fiți tratat cu melfalan, vi se va monitoriza atent sângele, deoarece acest medicament este un citotoxic puternic care determină o scădere accentuată a numărului de celule sanguine.

Înainte de tratamentul cu melfalan, spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare din următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră:

- dacă ați făcut recent radioterapie sau ați luat medicamente împotriva cancerului, deoarece acestea scad frecvent numărul de celule sanguine;
- dacă aveți semne de infecție (febră, frisoane etc.). În cazul tratamentului cu melfalan, medicul dumneavoastră vă poate prescrie medicamente pentru a preveni infecțiile, cum ar fi antibiotice, antifungice sau antivirale. De asemenea, medicul dumneavoastră poate lua în considerare administrarea de medicamente derivate din sânge (de exemplu, globule roșii și trombocite);
- dacă aveți probleme cu rinichii sau insuficiență renală (rinichii dumneavoastră nu funcționează suficient de bine). În acest caz, doza de PHELINUN trebuie redusă;
- dacă ați avut vreodată un cheag de sânge în venă (tromboză). Utilizarea melfalanului în asociere cu lenalidomidă și prednison sau talidomidă sau dexametazonă poate mări riscul de formare de cheaguri de sânge. Medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze medicamente pentru a preveni apariția acestor probleme.

Se recomandă hidratarea adecvată și diureza forțată (volume mari de fluide administrate în venă prin picurare) când vi se administrează melfalan.

Pentru a preveni și trata infecțiile, vi se vor administra medicamente cum sunt medicamentele antiinfecțioase.

Pentru a preveni și a trata complicațiile gastrointestinale, vi se vor administra medicamente cum sunt medicamentele antiemetice.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți există o probabilitate mai mare de apariție a complicațiilor respiratorii și gastrointestinale grave. Comunicați imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă apar tulburări respiratorii sau gastrointestinale.

Melfalanul nu trebuie utilizat ca medicament de pregătire înainte de transplantul de celule stem la adolescenții cu vârsta de peste 12 ani cu leucemie mieloidă acută.

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea utilizării melfalanului ca medicament de pregătire înainte de transplantul de celule stem la copii cu vârsta mai mică de 2 ani, pentru tratamentul leucemiei mioide acute și al leucemiei limfoblastice acute.

PHELINUN împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre următoarele:

- alte medicamente citotoxice (chimioterapie);
- acid nalidixic (un antibiotic utilizat pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar). Acesta poate cauza enterocolită hemoragică cu evoluție letală la copii dacă se administrează în același timp cu melfalan;
- busulfan (utilizat pentru tratamentul unui anumit tip de cancer). La copii, s-a raportat că administrarea melfalanului la mai puțin de 24 de ore după ultima administrare orală a busulfanului poate influența apariția toxicității;

- dacă urmează să fiți vaccinat sau ați fost vaccinat recent. Motivul este că unele vaccinuri cu virusuri vii atenuate (cum sunt cele pentru poliomielită, rujeolă, oreion și rubeolă) vă pot produce o infecție dacă vă sunt administrate în perioada în care urmați tratament cu melfalan.

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală când s-a utilizat ciclosporină pentru prevenirea bolii grefă contra gazdă după transplantul de celule stem sanguine.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Sarcina

Transplantul de celule stem este contraindicat la femeile gravide. Pentru celelalte indicații, tratamentul cu melfalan nu este recomandat în timpul sarcinii deoarece poate cauza afectare permanentă a fătului.

Dacă sunteți deja gravidă, este important să discutați cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze melfalan.

Va trebui să analizați împreună cu medicul dumneavoastră care sunt riscurile și beneficiile tratamentului cu melfalan pentru dumneavoastră și pentru copil.

Trebuie să luați măsuri de precauție contraceptive adecvate pentru a evita sarcina în timp ce dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră sunteți tratați cu melfalan, precum și timp de 6 luni după tratament.

Alăptarea

Nu se știe dacă melfalanul trece în laptele matern. Nu alăptați în timpul tratamentului cu PHELINUN.

Fertilitatea

Melfalanul poate afecta ovarele sau sperma, ceea ce poate cauza infertilitate (incapacitate de a avea copii).

La femei se poate opri ovulația și, în consecință, menstruația (amenoree). La bărbați, conform rezultatelor obținute din studiile pe animale, este posibil să nu mai existe spermatozoizi viabili sau să fie prezenți în număr mic. Prin urmare, se recomandă ca bărbații să meargă la un consult pentru conservarea spermei înainte de tratament.

Contracepția la bărbați și femei

Se recomandă ca bărbații și femeile cărora li se administrează melfalan să utilizeze măsuri de precauție contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după acesta.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate produce greață și vărsături, care vă pot reduce capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Medicamentul conține și alcool, care poate să afecteze copiii și adolescenții (vezi pct. 2 „PHELINUN conține etanol (alcool)”).

PHELINUN conține etanol (alcool)

Acest medicament conține 1,6 g de alcool (etanol) în fiecare flacon cu solvent, echivalentul a 42 mg/ml (0,42 % m/v). Cantitatea din flaconul cu solvent pentru acest medicament este echivalentă cu 40 ml de bere sau 17 ml de vin.

Adulți

Cantitatea de alcool din acest medicament este puțin probabil să aibă un efect la adulți.

Cantitatea de alcool din acest medicament poate să modifice efectele altor medicamente.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați alte medicamente.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați acest medicament. Vedeți și informațiile de la punctul „Sarcina” de mai sus.

Dacă sunteți dependent de alcool, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să luați acest medicament.

Copii și adolescenți

Este foarte posibil ca alcoolul din acest preparat să afecteze copiii și adolescenții. Aceste efecte pot fi o senzație de somnolență și modificări de comportament. De asemenea, poate fi afectată capacitatea de concentrare și de participare la activități fizice. Dacă aveți epilepsie sau probleme cu ficatul, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați acest medicament.

Cantitatea de alcool din acest medicament poate să modifice efectele altor medicamente.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați alte medicamente.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați acest medicament. Vedeți și informațiile de la punctul „Sarcina” de mai sus.

Dacă sunteți dependent de alcool, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să luați acest medicament.

PHELINUN conține propilenglicol

Acest medicament conține 24,9 g de propilenglicol în fiecare 40 ml de solvent, echivalentul a 0,62 g/ml.

Dacă copilul dumneavoastră este are vârsta sub 5 ani, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a i se administra acest medicament, în special dacă utilizează și alte medicamente care conțin propilenglicol sau alcool.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, nu luați acest medicament decât dacă vă este recomandat de medicul dumneavoastră. Vedeți și informațiile de la punctul „Sarcina” de mai sus.

Dacă aveți o boală de ficat sau de rinichi, nu luați acest medicament decât dacă vă este recomandat de medicul dumneavoastră. Medicul vă poate efectua controale suplimentare pe perioada în care utilizați acest medicament.

Propilenglicolul din acest medicament poate avea aceleași efecte ca băutul alcoolului și mărește probabilitatea de reacții adverse.

Utilizați acest medicament doar dacă vă este recomandat de medic. Medicul vă poate efectua controale suplimentare pe perioada în care utilizați acest medicament.

PHELINUN conține sodiu

Acest medicament conține 62,52 mg de sodiu (componenta principală stabilă din sarea de masă) în fiecare flacon. Această cantitate este echivalentă cu 3 % din maximul recomandat.

3. Cum se administrează PHELINUN

PHELINUN se administrează întotdeauna de către un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în utilizarea medicamentelor împotriva cancerului sau în transplantul de celule stem.

Medicul dumneavoastră va calcula doza de PHELINUN în funcție de greutatea corporală și de boala dumneavoastră, precum și în funcție de cât de bine vă funcționează rinichii.

Când se utilizează ca tratament înainte de transplantul de celule stem sanguine, PHELINUN se administrează în asociere cu alte medicamente.

Utilizarea la adulți

Doza recomandată variază între 100 și 200 mg/m² suprafață corporală. Doza poate fi împărțită în mod egal pe durata a 2 sau 3 zile consecutive.

Utilizarea la copii și adolescenți

Schema terapeutică este următoarea: o doză între 100 și 240 mg/m² suprafață corporală. Doza poate fi împărțită în mod egal pe durata a 2 sau 3 zile consecutive.

Utilizarea la pacienți cu funcție renală diminuată

De obicei, doza este mai mică, în funcție de severitatea problemei rinichilor.

Administrare

PHELINUN va fi administrat sub formă de perfuzie (picurare) în venă.

Dacă PHELINUN este perfuzat accidental în afara venei și în țesutul înconjurător sau se scurge din venă în țesutul înconjurător, administrarea PHELINUN trebuie întreruptă imediat pentru că poate produce leziuni severe ale țesutului. De obicei, acest lucru are ca rezultat durere, cum ar fi senzații de înțepătură și de arsură. Dacă pacienții nu pot spune dacă au dureri, trebuie observat dacă apar alte semne la locul de injectare, cum ar fi roșeață și umflare.

Dacă vi se administrează mai mult PHELINUN decât trebuie

Dacă considerați că v-a fost administrată o doză prea mare sau că s-a omis o doză, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Reacții adverse grave

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră specialist sau mergeți la spital dacă apar oricare dintre următoarele:

- Boala grefă contra gazdă după transplantul de celule stem sanguine (când celulele transplantate vă atacă organismul, ceea ce vă poate pune viața în pericol)
- Scădere a numărului de celule sanguine circulante și de trombocite, care poate duce la anemie (scădere a numărului de globule roșii), sângerare anormală, hematom
- Infecții uneori severe și care pun în pericol viața
- Sângerare gastrointestinală
- Disfuncția a două sau a mai multor sisteme de organe, ceea ce poate cauza disconfort și poate pune viața în pericol
- Tulburări ale funcției de reproducere la femei, care pot cauza disfuncție ovariană și menopauză prematură
- La bărbați: absența spermatozoizilor în spermă (azoospermie)
- Șoc septic
- Leucemie, sindrom mielodisplazic (un anumit tip de cancer al sângelui)
- Tulburări respiratorii: insuficiență respiratorie, senzație de lipsă de aer (sindromul de detresă respiratorie acută), inflamație a plămânilor (pneumonită, sindromul pneumoniei idiopatice), îngroșare a țesuturilor din plămâni (boală pulmonară interstițială, fibroză pulmonară), sângerare la nivelul plămânilor
- Formarea de cheaguri de sânge în vasele de sânge mici din întregul organism, cu afectare a creierului, rinichilor și inimii
- Sângerare la nivelul creierului
- Tulburări ale ficatului: afecțiuni toxice ale ficatului, blocare a unei vene hepatice
- Afectare a rinichilor (afecțiuni renale acute, sindrom nefrotic), funcție renală diminuată

- Reacție alergică; printre semne se pot număra urticarie, edem, erupții pe piele, pierdere a conștienței, respirație greoaie, tensiune arterială mică, insuficiență cardiacă și deces
- Colaps (din cauza stopului cardiac)
- O boală în care globulele roșii sunt distruse prematur – acest lucru vă poate face să vă simțiți foarte obosit, să respirați cu greutate și să simțiți amețeală și dureri de cap sau este posibil să vi se îngălbenescă pielea sau ochii
- Tulburări cardiovasculare: modificări și anomalii ale capacității de pompare a inimii, care cauzează retenție de lichide, senzație de lipsă de aer, senzație de oboseală (insuficiență cardiacă, cardiomiopatie) și inflamație în jurul inimii (efuziune pericardică)
- Creștere a presiunii sângelui în arterele pulmonare
- Inflamare a vezicii urinare asociată cu prezența sângelui în urină
- Complicații inflamatorii și imunologice severe (limfohistiocitoză hemofagocitară)
- Afectare severă a pielii (de exemplu, leziuni, bășici, exfoliere în cazuri severe descuamare), care poate implica întreaga suprafață a corpului și poate pune viața în pericol (sindrom Steven-Johnson, necroliză epidermică toxică)
- Sângerări
- Formarea de cheaguri de sânge într-o venă profundă, în special la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă) și blocare a arterei pulmonare (embolie pulmonară)

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Alopecie (căderea părului) – la doze mari

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Greață
- Vărsături
- Diaree
- Inflamație în interiorul gurii și în jurul acesteia (stomatită)
- Febră, frisoane
- Absența ciclului menstrual (amenoree)
- Alopecie (căderea părului) – la doze normale

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- Afețiuni pielii: înroșire a pielii, cu mici umflături confluențe (erupție maculopapulară)
- Pacienții cu boli grave ale sângelui pot avea senzație de căldură sau de furnicături.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000):

- Mâncărime
- Probleme ale ficatului care pot apărea la analizele de sânge sau pot cauza icter (îngălbenire a albului ochilor și pielii)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Inflamare a vezicii urinare asociată cu prezența sângelui în urină
- Valori crescute ale creatininei în sânge

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

La copii și adolescenți există o probabilitate mai mare de apariție a complicațiilor respiratorii și gastrointestinale grave.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează PHELINUN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flacoanelor și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la frigider.

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

După reconstituire și diluare, medicamentul este stabil timp de 1 oră și 30 de minute la 25 °C. Prin urmare, timpul total de la reconstituire și diluare până la finalizarea perfuziei nu trebuie să depășească de 1 oră și 30 de minute.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține PHELINUN

- Substanța activă este melfalan. Un flacon cu pulbere conține 200 mg melfalan (sub formă de clorhidrat de melfalan). După reconstituirea cu 40 ml de solvent, concentrația finală a soluției este de 5 mg/ml.
- Celelalte componente sunt:
Pulbere: acid clorhidric (E507) și povidonă (E1201)
Solvent: apă pentru preparate injectabile, propilenglicol (E1520), etanol și citrat de sodiu (E331) (vezi pct. 2).

Cum arată PHELINUN și conținutul ambalajului

PHELINUN este disponibil sub formă de pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulberea se furnizează într-un flacon din sticlă transparentă care conține o pulbere sau masă albă până la galben pal. Solventul este o soluție limpede incoloră, furnizată într-un flacon din sticlă transparentă.

Fiecare ambalaj de PHELINUN conține: un flacon cu 200 mg de pulbere (melfalan) și un flacon cu 40 ml de solvent.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB)

Italia

telefon: +39 0240700445

e-mail: adienne@adienne.com

Fabricantul

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Italia

telefon: +39.0331.581111

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în luna AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: : <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

PHELINUN 200 mg pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

La fel ca în cazul tuturor tratamentelor chimioterapice în doze mari, prepararea și manipularea acestui medicament impun o serie de precauții care să asigure atât protecția profesioniștilor din domeniul sănătății, cât și a mediului în care lucrează aceștia, cu luarea în considerare a condițiilor de siguranță impuse pentru pacient.

Pe lângă precauțiile obișnuite de menținere a sterilității preparatelor injectabile, este necesar:

- să se poarte îmbrăcăminte cu mâneci lungi și cu manșete strânse pentru a împiedica eventuala stropire a pielii cu soluție;
- să se poarte măști chirurgicale de unică folosință și ochelari de protecție;
- să se poarte mănuși de unică folosință după spălarea mâinilor cu soluții aseptice;
- să se prepare soluția într-o zonă prevăzută special;
- să se întrerupă perfuzia în caz de extravazare;
- să se elimine materialele utilizate la prepararea soluției (seringi, comprese, câmpuri, flacon) în recipiente rezervate acestui scop;
- să se distrugă deșeurile contaminate;
- să se manipuleze cu precauție materiile excretate și conținutul vărsăturilor.

Dacă PHELINUN intră accidental în contact cu pielea, aceasta trebuie imediat spălată bine cu apă și săpun.

În caz de contact accidental cu ochii sau cu mucoasele, clătiți cu apă din abundență.

Trebuie evitată inhalarea medicamentului.

Femeile gravide trebuie să evite manipularea medicamentelor citotoxice.

Doze**Adulți**

Mielom multiplu, limfom malign (limfom Hodgkin, non-Hodgkin), leucemie limfoblastică și mieloblastică acută (LLA și LMA), cancer ovarian și adenocarcinom mamar în doze mari
Schema terapeutică este următoarea: o doză între 100 și 200 mg/m² suprafață corporală totală (aproximativ 2,5-5,0 mg/kg greutate corporală). Doza poate fi împărțită în mod egal pe durata a 2 sau 3 zile consecutive. După doze mai mari de 140 mg/m² suprafață corporală totală se impune transplantul autolog de celule stem hematopoietice.

Afecțiuni hematologice maligne înainte de transplantul alogen de celule stem hematopoietice
Doza recomandată este de 140 mg/m² ca doză unică zilnică administrată sub formă de perfuzie sau de 70 mg/m² o dată pe zi timp de două zile consecutive.

Copii și adolescenți

Leucemie limfoblastică și mieloblastică acută în doze mari

Schema terapeutică este următoarea: o doză între 100 și 200 mg/m² suprafață corporală totală (aproximativ 2,5-5,0 mg/kg greutate corporală). Doza poate fi împărțită în mod egal pe durata a 2 sau 3 zile consecutive. După doze mai mari de 140 mg/m² suprafață corporală totală se impune transplantul autolog de celule stem hematopoietice.

Neuroblastom la copii

Doza recomandată pentru a consolida răspunsul obținut cu un tratament convențional este o doză unică între 100 mg/m² și 240 mg/m² suprafață corporală totală (uneori împărțită în mod egal pe durata a 3 zile consecutive), împreună cu transplant autolog de celule stem hematopoietice. Perfuzia se utilizează în monoterapie sau în asociere cu radioterapie și/sau cu alte medicamente citotoxice.

Afecțiuni hematologice înainte de transplantul alogen de celule stem hematopoietice

Doza recomandată este următoarea:

- afecțiuni hematologice maligne: 140 mg/m² ca doză unică zilnică administrată sub formă de perfuzie;
- afecțiuni hematologice non-maligne: 140 mg/m² ca doză unică zilnică administrată sub formă de perfuzie sau 70 mg/m² o dată pe zi timp de două zile consecutive.

Complicații tromboembolice

Cel puțin pe durata primelor 5 luni de tratament trebuie efectuată profilaxia trombozei, în special la pacienții care prezintă un risc mai mare de tromboză. Decizia de a adopta măsuri profilactice antitrombotice trebuie luată după o evaluare amănunțită a riscurilor subiacente specifice fiecărui pacient (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Se recomandă ca pacientului să i se asigure o hidratare adecvată și să diureze forțată, precum și administrarea profilactică de agenți antiinfecțioși (antibacterieni, antifungici, antivirali) (vezi pct. 4.4).

Tratamentul prealabil cu ciclofosfamidă pare să reducă severitatea problemelor gastrointestinale induse de dozele mari de PHELINUN, iar pentru detalii trebuie consultată literatura de specialitate (vezi pct. 4.8).

Poate fi utilă adoptarea de măsuri profilactice, cum ar fi administrarea de agenți antiinfecțioși (vezi pct. 4.8).

Apariția GvHD poate fi prevenită prin utilizarea terapiei imunosupresoare după transplantul de celule stem hematopoietice ca măsură profilactică (vezi pct. 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există recomandări privind doza pentru administrarea de PHELINUN la vârstnici.

Totuși, la vârstnici se utilizează frecvent dozele convenționale de melfalan.

Experiența utilizării melfalanului în doze mari la pacienții vârstnici este limitată. Prin urmare, trebuie avută în vedere asigurarea statusului de performanță și funcționarea adecvată a organelor înainte de utilizarea melfalanului în doză mare la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală trebuie ajustată doza (vezi pct. 4.4).

Deși variabil, clearance-ul melfalanului poate fi diminuat în caz de insuficiență renală.

Melfalanul în doze mari, în asociere cu tratamentul de salvare cu celule stem hematopoietice, a fost utilizat cu succes chiar și la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal dependenți de dializă. Ca ghid, pentru tratamentul cu melfalan în doze mari fără tratament de salvare cu celule stem hematopoietice la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 ml/min) este uzuală o reducere a dozei cu 50%. Tratamentul cu melfalan în doze mari (peste 140 mg/m²) fără tratament de salvare cu celule stem hematopoietice nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală mai severă.

Pentru dozele mari de melfalan administrate intravenos (100-240 mg/m² suprafață corporală totală), necesitatea reducerii dozei depinde de gradul insuficienței renale, de eventualitatea repetării perfuziei cu celule stem hematopoietice și de necesitatea terapeutică. Injecția cu melfalan în doze mai mari de 140 mg/m² trebuie administrată cu tratament de salvare cu celule stem hematopoietice.

Insuficiență hepatică

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară o ajustare a dozei, iar pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu există suficiente date.

Prepararea soluției de PHELINUN

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare.

PHELINUN trebuie preparat la o temperatură sub 25 °C, prin reconstituirea pulberii liofilizate cu 40 ml de solvent și agitarea imediată, cu putere, până când se obține o soluție limpede, fără particule vizibile. Se vor utiliza doar soluțiile limpezi și incolore care nu conțin particule vizibile.

Cu excepția cazului în care concentratul se administrează într-o soluție perfuzabilă cu administrare rapidă printr-un port de injectare, soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar, înainte de administrare, cu un volum corespunzător de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a se obține o concentrație finală cuprinsă între 0,45 și 4,0 mg/ml.

Concentratul și soluția de PHELINUN au o stabilitate limitată și trebuie preparate imediat înainte de utilizare. Durata maximă între reconstituire și diluarea în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) și finalizarea perfuziei este de 1 oră și 30 de minute.

PHELINUN nu este compatibil cu soluțiile perfuzabile care conțin glucoză.

Se recomandă să se utilizeze doar soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

În cazul în care în soluțiile reconstituite sau diluate apare orice turbiditate sau cristalizare vizibilă, preparatul trebuie eliminat.

Mod de administrare

PHELINUN este conceput numai pentru administrare intravenoasă.

În cazul administrării PHELINUN pe cale intravenoasă periferică s-a observat riscul de extravazare. În caz de extravazare, administrarea trebuie întreruptă imediat și trebuie utilizat un cateter venos central.

Se recomandă injectarea lentă a PHELINUN în formă de concentrat (5 mg/ml) în portul de injectare al unei soluții perfuzabile cu administrare rapidă.

Dacă se administrează o doză mare de PHELINUN cu sau fără transplant, se recomandă administrarea sub formă diluată, printr-un cateter venos central, pentru a se evita extravazarea. Dacă injectarea lentă a concentratului (5 mg/ml) într-o soluție perfuzabilă cu administrare rapidă nu este adecvată, PHELINUN poate fi administrat după ce a fost diluat suplimentar cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o soluție „cu administrare lentă” într-o pungă de perfuzie.

În urma diluării suplimentare într-o soluție perfuzabilă, stabilitatea PHELINUN se reduce, iar viteza de degradare crește rapid odată cu creșterea temperaturii.

Se recomandă administrarea perfuziei la temperaturi sub 25 °C.

Eliminare

Orice soluție neutilizată după 1,5 ore trebuie eliminată în conformitate cu ghidurile standard pentru manipularea și eliminarea medicamentelor citotoxice.

Orice medicament neutilizat și orice material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale privind medicamentele citotoxice.