

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RHELINUN 50 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор
RHELINUN 200 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

RHELINUN 50 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 50 mg мелфалан (melphalan) (като мелфалан хидрохлорид).

След реконституиране с 10 ml разтворител, крайната концентрация на разтвора е 5 mg/ml.

Помощни вещества с известно действие

След реконституиране един флакон съдържа 0,68 mmol (15,63 mg) натрий, 400 mg етанол и 6,2 g пропиленгликол.

RHELINUN 200 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 200 mg мелфалан (melphalan) (като мелфалан хидрохлорид).

След реконституиране с 40 ml разтворител, крайната концентрация на разтвора е 5 mg/ml.

Помощни вещества с известно действие

След реконституиране, един флакон съдържа 2,72 mmol (62,52 mg) натрий, 1,6 g етанол и 24,9 g пропиленгликол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Праха и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Праха: бял до бледожълт лиофилизиран прах или компактна маса
Разтворител: бистър безцветен течен разтвор

pH на реконституирания разтвор е между 6,0 и 7,0, а осмоалитетата е 75 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Висока доза RHELINUN, използвана самостоятелно или в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти и/или общо облъчване на тялото, е показана при лечението на:

- мултиплен миелом,
- злокачествен лимфом (Ходжкинов, Неходжкинов лимфом),
- остра лимфобластна и миелообластна левкемия,
- детски невробластом,
- рак на яйчника,
- аденокарцином на млечната жлеза.

PHELINUN, в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти, е показан като режим за кондициониране с намалена интензивност (RIC) преди алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ало-HSCT) при злокачествени хематологични заболявания при възрастни.

PHELINUN, в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти, е показан като режим за кондициониране преди трансплантация на алогенни хемопоеични стволови клетки при хематологични заболявания при педиатричната популация, като:

- Миелоаблативен режим за кондициониране (MAC) в случай на злокачествени хематологични заболявания
- RIC режим в случай на незлокачествени хематологични заболявания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложението на PHELINUN трябва да се контролира от лекар с опит в прилагането на химиотерапевтични лекарствени продукти и в режими за кондициониране преди трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Тромбоемболични усложнения

Профилактика на тромбоза трябва да се прилага по време на първите 5 месеца от лечението, по-специално при пациенти, които са по-застрашени от тромбоза. Решението да се вземат мерки за анти тромбозна профилактика трябва да се вземе след задълбочена оценка на основните рискове за отделния пациент (вж. точки 4.4 и 4.8).

Ако възникнат тромбоемболични усложнения при пациента, лечението трябва да бъде спряно и да се започне стандартна антикоагулантна терапия. Веднага след като пациентът бъде стабилизирал с антикоагулантната терапия и усложненията от тромбоемболичния инцидент са под контрол, може да се използва мелфалан в комбинация с леналидомид и преднизон или талидомид и преднизон или дексаметазон, които могат да бъдат продължени при началната доза, в зависимост от оценката на рисковете и ползите. По време на лечението с мелфалан пациентът трябва да продължи антикоагулантната терапия.

Дозировка

Възрастни

Множествен миелом, злокачествен лимфом (Ходжкинов, Неходжкинов лимфом), остра лимфобластна и миелообластна левкемия (ALL и AML), рак на яйчниците и аденокарцином на гърдата при висока доза

Схемата на прилагане е както следва: една доза между 100 и 200 mg/m² телесна повърхност (приблизително 2,5 до 5,0 mg/kg телесно тегло). Дозата може да бъде разделена поравно в 2 или 3 последователни дни. След дози над 140 mg/m² телесна повърхност се изисква автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Злокачествени хематологични заболявания преди алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки

Препоръчителната доза е 140 mg/m² като единична инфузия или 70 mg/m² веднъж дневно в продължение на два последователни дни.

Педиатрична популация

Остра лимфобластна и миелообластна левкемия при висока доза

Схемата на прилагане е както следва: Една доза между 100 и 200 mg/m² телесна повърхност (приблизително 2,5 до 5,0 mg/kg телесно тегло). Дозата може да бъде разделена поравно в 2 или 3 последователни дни. След дози над 140 mg/m² телесна повърхност се изисква автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Детски невробластом

Препоръчителната доза за консолидиране на отговора, постигнат при конвенционално лечение, е една единична доза между 100 mg/m^2 и 240 mg/m^2 телесна повърхност (понякога разделена поравно в продължение на 3 последователни дни) заедно с автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Инфузията се използва самостоятелно или в комбинация с лъчетерапия и/или други цитотоксични лекарствени продукти.

Хематологични заболявания преди аlogenна трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Препоръчителната доза е както следва:

- злокачествени хематологични заболявания: 140 mg/m^2 като единична инфузия;
- незлокачествени хематологични заболявания: 140 mg/m^2 като единична инфузия или 70 mg/m^2 веднъж дневно в продължение на два последователни дни.

Специални популации

Старческа възраст

Няма препоръки за дозата за приложение на PHELINUN при пациенти в старческа възраст. При пациенти в старческа възраст обаче се прилагат често конвенционални дози мелфалан. Опитът при прилагане на високи дози мелфалан при пациенти в старческа възраст е ограничен. Поради това преди прилагане на високи дози мелфалан при пациенти в старческа възраст трябва да се обмисли осигуряване на адекватно общо състояние и функция на органите.

Бъбречно увреждане

Дозировката трябва да се коригира при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Клирънсът на мелфалан, макар и променлив, може да бъде понижен при увредена бъбречна функция.

Високи дози мелфалан заедно с животоспасяващо лечение с хемопоетични стволови клетки се използват успешно дори и при пациенти, зависими от диализа, с терминална бъбречна недостатъчност.

При високи интравенозни дози мелфалан (100 до 240 mg/m^2 телесна повърхност) необходимостта от намаляване на дозата зависи от степента на бъбречно увреждане, от това дали се вливат повторно хемопоетични стволови клетки, както и от терапевтичната необходимост. Инжектиране на мелфалан не трябва да се прилага без животоспасяващо лечение с хемопоетични стволови клетки при дози над 140 mg/m^2 .

Начин на приложение

PHELINUN е предназначен само за интравенозно приложение.

Може да се наблюдава риск от екстравазация при приложение на PHELINUN чрез периферен интравенозен път. В случай на екстравазация приложението трябва незабавно да се прекъсне и да се използва централен венозен път.

Ако се прилага висока доза PHELINUN със или без трансплантация, се препоръчва приложение под формата на разтвор чрез централен венозен катетър, за да се избегне екстравазация.

Препоръчва се PHELINUN под формата на концентрат (5 mg/ml) да се инжектира бавно в порта на инфузионен разтвор, при висока скорост на инфузията.

Ако бавното инжектиране на концентрата (5 mg/ml) в инфузионен разтвор, при висока скорост на инфузията, не е подходящо, PHELINUN може да се приложи, допълнително разреден с натриев хлорид 9 mg/ml ($0,9 \%$) инжекционен разтвор, в сак с инфузионен разтвор, при бавна скорост на инфузията. Общото време от приготвянето на разтвора до завършване на инфузията не трябва да надвишава 1 час и 30 минути. Когато се разреди допълнително в инфузионен разтвор, PHELINUN има намалена стабилност и скоростта на разграждане се повишава бързо с повишаване на температурата.

Препоръчва се инфузията да се извършва при температура под $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Приготвянето на цитотоксични инжекционни разтвори трябва да се извършва от квалифицирани медицински специалисти с познания за работа с алкилиращи средства, при условия, които гарантират защитата на околната среда и безопасността на медицинските специалисти.

RHELINUN трябва да се приготви за употреба в специално предназначено място за приготвяне. Медицинските специалисти трябва да разполагат с подходящо защитно облекло и оборудване, включително дрехи с дълги ръкави, защита за лицето, предпазни шапки, предпазни очила, стерилни ръкавици за еднократна употреба, предпазни подложки, контейнери и пликове за събиране на отпадъци. Всеки счупен контейнер трябва да се третира при същите предпазни мерки и да се счита за опасен отпадък. Трябва да се борави внимателно с екскрети и повърнати материи. Бременните жени от персонала трябва да бъдат предупредени и да избягват боравене с RHELINUN.

Ако RHELINUN попадне върху кожата случайно, тя трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода.

В случай на инцидентен контакт с очите или лигавиците измийте обилно с вода.

Вдишването на продукта трябва да се избягва.

Остатъците от лекарствения продукт, както и всички материали, които са използвани за реконституиране и прилагане, трябва да бъдат изхвърлени съгласно стандартните процедури, приложими за цитотоксични продукти, съгласно местните изисквания, свързани с изхвърлянето на опасни отпадъци.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (само по отношение на лечението преди HSCT) и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мелфалан може да причини локално увреждане на тъканите. Ако настъпи екстравазация, той не трябва да се прилага чрез директно инжектиране в периферна вена (вж. точка 4.2).

RHELINUN трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които са били подложени на скорозна лъчетерапия или химиотерапия с оглед на повишената токсичност за костния мозък.

Чернодробната венооклузивна болест е главно усложнение, което може да възникне по време на лечение с мелфалан.

Пациенти, които са били подложени на предишна лъчетерапия, по-голяма или равна на три цикъла на химиотерапия, или на предишна трансплантация на прогениторни клетки, може да са в повишен риск (вж. точка 4.8).

Проследяване

Тъй като мелфалан е мощно миелосупресивно средство, от съществено значение е да се обърне особено внимание на мониторинга на кръвната картина, за да се избегне възможността за прекомерна миелосупресия и риска от необратима костномозъчна аплазия или необратима костномозъчна недостатъчност.

След спиране на лечението цитопенията може да се задълбочи. Поради това при първия признак на абнормно голям спад на левкоцитите или тежка тромбоцитопения, лечението трябва временно да се прекъсне.

Препоръчва се осигуряване на адекватна хидратация и форсирана диуреза при пациентите, както и профилактично прилагане на антиинфекциозни средства (антибактериални, противогъбични, противовирусни). При необходимост трябва да се обмисли прилагане на кръвни продукти. Препоръчва се проследяване на общия и бъбречния статус при пациенти, приемащи високи дози PHELINUN.

Честотата на диария, повръщане и стоматит става дозозимитираща токсичност при пациенти, на които са приложени високи интравенозни дози PHELINUN във връзка с автоложна костномозъчна трансплантация. Изглежда, че предварителното лечение с циклофосфамид намалява тежестта на стомашно-чревното увреждане, предизвикано от висока доза PHELINUN, и трябва консултация с литературата за по-подробна информация.

Мутагенност

Мелфалан е мутагенен при животни и са наблюдавани хромозомни аберации при пациенти, лекувани с лекарствения продукт.

Канцерогенност

Остра миелоидна левкемия (AML) и миелодиспластични синдроми

Съобщено е, че мелфалан е левкемогенен (остра левкемия и миелодиспластични синдроми). Има съобщения за остра левкемия, възникваща след лечение с мелфалан за заболявания като амилоидоза, злокачествен меланом, мултиплен миелом, макроглобулинемия, болест на студен аглутинин и рак на яйчниците.

При обмисляне на употребата на мелфалан, особено когато се използва в комбинация с талидомид или леналидомид и преднизон, рискът от левкемогенност трябва да бъде претеглен спрямо потенциалната терапевтична полза, тъй като е определено, че тези комбинации увеличават левкемогенния риск. Преди, по време на и след лечението лекарят трябва да прегледа пациентите с обичайните тестове за откриване на рак в ранен стадий и, ако е необходимо, да започне лечение.

Солидни тумори

Употребата на алкилиращи средства е свързана с развитието на второ първично злокачествено заболяване (SPM). По-специално, когато мелфалан се използва в комбинация с леналидомид и преднизон и в по-малка степен в комбинация с талидомид и преднизон, той е свързан с повишен риск от солидно SPM при пациенти в старческа възраст с новодиагностициран мултиплен миелом.

Тромбоемболични усложнения

Употребата на мелфалан в комбинация с леналидомид и преднизон или талидомид или дексаметазон се свързва с повишен риск от тромбоемболични усложнения.

Особено при пациенти с повишени рискови фактори за тромбоза трябва да бъдат взети предвид мерки за анти тромбозна профилактика (вж. точка 4.2 и 4.8).

Бъбречно увреждане

Тъй като е възможно пациентите с бъбречно увреждане да имат изразено потискане на костния мозък, тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно.

При пациенти с бъбречно увреждане, които също могат да имат и уремично потискане на костния мозък, клирънсът на мелфалан може да бъде намален. Поради това може да се наложи намаляване на дозата и тези пациенти трябва да се контролират внимателно (вж. точки 4.2 и 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на мелфалан, последван от ало-HSCT при деца на възраст под 2 години с AML, не са установени, тъй като данните за безопасност и обща преживяемост (OS) не са съобщени отделно за тази възрастова категория (вж. точки 4.8 и 5.1).

Безопасността и ефикасността на мелфалан като част от режима на кондициониране преди ало-HSCT при деца на възраст под 2 години с ALL не са установени.

Мелфалан не трябва да се използва при юноши на възраст над 12 години с AML като режим на кондициониране, последван от ало-HSCT, поради повишения процент на смъртност, свързана с трансплантацията (вж. точка 5.1).

Етанол

RHELINUN 50 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Този лекарственият продукт съдържа 0,4 g алкохол (етанол) във всеки флакон разтворител, което е еквивалентно на 42 mg/ml (0,42 % т./об.). Количеството в 10 ml от това лекарство е еквивалентно на 10 ml бира или 4 ml вино.

RHELINUN 200 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Лекарственият продукт съдържа 1,6 g алкохол (етанол) във всеки флакон разтворител, което е еквивалентно на 42 mg/ml (0,42 % т./об.). Количеството в 40 ml от това лекарство е еквивалентно на 40 ml бира или 17 ml вино.

За сравнение при възрастен, който пие чаша вино или 500 ml бира, концентрацията на алкохол в кръвта (BAC) вероятно е около 50 mg/100 ml.

Едновременното прилагане с лекарствени продукти, съдържащи пропиленгликол или етанол, може да доведе до кумулиране на етанол и да предизвика нежелани реакции, особено при малки деца с нисък или недостатъчен метаболитен капацитет.

Възрастни

Доза 200 mg/m² от това лекарство, приложена на възрастен с тегло 70 kg, би довела до експозиция на 40 mg/kg етанол, което може да доведе до повишаване на концентрацията на алкохол в кръвта (BAC) с около 6,67 mg/100 ml.

Няма вероятност количеството алкохол в това лекарство да има ефект при възрастни.

Деца и юноши

Доза 240 mg/m² от това лекарство, приложена на дете на 8 години и с тегло 30 kg, би довела до експозиция на 76,8 mg/kg етанол, което може да доведе до повишаване на концентрацията на алкохол в кръвта (BAC) с около 12,8 mg/100 ml.

Доза 240 mg/m² от това лекарство, приложена на юноши на 12 години и с тегло 40 kg, би довела до експозиция на 110 mg/kg етанол, което може да доведе до повишаване на концентрацията на алкохол в кръвта (BAC) с около 18,3 mg/100 ml.

Алкохолът в този препарат може да повлияе на деца и юноши. Тези ефекти могат да включват усещане за сънливост и промени в поведението. Освен това той може да повлияе на способността им да се концентрират и да участват във физически дейности.

Да се има предвид при деца и юноши, както и при високорискови групи, например пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Пропиленгликол

RHELINUN 50 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Този лекарственият продукт съдържа 6,2 g пропиленгликол във всеки 10 ml разтворител, което е еквивалентно на 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Този лекарствен продукт съдържа 24,9 g пропиленгликол във всеки 40 ml разтворител, което е еквивалентно на 0,62 g/ml.

Едновременното прилагане с какъвто и да е субстрат за алкохолдеhidрогеназата, като например етанол, може да предизвика сериозни нежелани реакции при деца на възраст под 5 години.

Въпреки че не е доказано, че пропиленгликолът предизвиква репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни или хора, той може да достигне до плода и се открива в кърмата. Поради това приложението на пропиленгликол при бременни или кърмачки трябва да се обмисли за всеки отделен случай.

При пациенти с нарушена бъбречни или чернодробни функции е необходимо медицинско проследяване, тъй като са съобщени различни нежелани събития, дължащи се на пропиленгликол, като бъбречна дисфункция (остра тубулна некроза), остра бъбречна недостатъчност и чернодробна дисфункция.

При високи дози или продължителна употреба на пропиленгликол са съобщени различни нежелани реакции, като хиперосмолалитет, лактатна ацидоза; бъбречна дисфункция (остра тубулна некроза), остра бъбречна недостатъчност; кардиотоксичност (аритмия, хипотония); нарушения на централната нервна система (депресия, кома, гърчове); респираторна депресия, диспнея; чернодробна дисфункция; хемолитична реакция (вътресъдова хемолиза) и хемоглобинурия; или полиорганна дисфункция.

Нежеланите реакции обикновено са обратими след изключване на пропиленгликола и при по-тежки случаи след хемодиализа.

Изисква се медицинско проследяване.

Натрий

PHELINUN 50 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

PHELINUN 200 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Този лекарствен продукт съдържа 62,52 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 3 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Налидиксова киселина

Прилагането на висока доза PHELINUN заедно с налидиксова киселина при деца е причинило хеморагичен ентероколит с летален изход.

Бусулфан

При педиатричната популация за схемата бусулфан-мелфалан е съобщено, че приложението на мелфалан по-малко от 24 часа след последното перорално приложение на бусулфан може да повлияе върху развитието на токсичност.

Циклоспорин

Нарушена бъбречна функция е описана при пациенти с костномозъчен трансплантат, които са преминали прекодициониране с високи дози интравенозен мелфалан и впоследствие са получили циклоспорин за предотвратяване на реакция на присадката срещу приемателя.

Атенюирани живи ваксини

Описан е риск от общо заболяване, което може да доведе до летален изход. Този риск се повишава при пациенти, които вече са имunosупресирани от основното им заболяване. Трябва да се използват инактивирани ваксини, когато такива съществуват (полиомиелит).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Както при всички цитотоксични лечения, пациентите от мъжки и женски пол, които получават мелфалан, трябва да използват ефективни и надеждни контрацептивни методи до шест месеца след спиране на лечението.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на мелфалан при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Рискът за хората не е известен, но поради мутагенните свойства и структурното сходство на мелфалан с известни тератогенни съединения е възможно мелфалан да може да предизвика вродени малформации в поколението на лекуваните пациенти.

Употребата на мелфалан като противораково лечение трябва да се избягва, когато е възможно, по време на бременност, особено през първия триместър. Във всеки случай трябва да се оцени ползата от лечението спрямо потенциалния риск за плода.

HSCT е противопоказана при бременни жени. Поради това мелфалан е противопоказан по време на бременност за това показание (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали мелфалан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Поради мутагенните му свойства мелфалан е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Мелфалан причинява потискане на функцията на яйчниците при пременопаузални жени, което води до аменорея при значителен брой пациенти.

Има доказателства от проучвания при животни, че мелфалан може да има неблагоприятен ефект върху сперматогенезата (вж. точка 5.3). Поради това е възможно мелфалан да причини временна или трайна стерилност при пациенти от мъжки пол. Преди лечение се препоръчва криоконсервация на семенната течност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мелфалан повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Възможно е някои нежелани лекарствени реакции на мелфалан, например гадене и повръщане, да повлияят тази способност. Този лекарствен продукт съдържа и алкохол, който е вероятно да окаже влияние при деца и юноши (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са хематологична и гастроинтестинална токсичност, както и нарушения на имунната система, като те се считат за очаквани последствия от миелосупресията. Инфекции, остра и хронична болест на присадката срещу приемателя (GvHD) са съобщавани като основните причини за заболяемост и смъртност в условията на ало-HSCT. Често се съобщава и за костномозъчна недостатъчност, стоматит, възпаление на лигавиците, гастроинтестинални кръвоизливи, диария, гадене, повръщане, аменорея, нарушения на яйчниците и преждевременна менопауза.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), описани в тази точка, са идентифицирани от информацията, включена в други продукти, съдържащи мелфалан, скрининг на публикуваната литература и Европейската база данни EudraVigilance относно употребата на мелфалан като част от комбинирания режим за ало-HSCT. С изключение на синдрома на Stevens-Johnson и токсичната епидермална некролиза, установени само при един пациент, НЛР, съобщени при най-малко двама пациенти, са включени в таблицата по-долу.

Честотите се описват по следния начин много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция
	Нечести	Септичен шок
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Нечести	Вторично първично злокачествено заболяване, вторична остра миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Миелосупресия, водеща до неутропения, тромбоцитопения и анемия
	Нечести	Тромботична микроангиопатия
	Редки	Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Много чести	Остра реакция на присадката срещу приемателя, хронична болест на присадката срещу приемателя
	Редки	Свръхчувствителност (уртикария, оток, кожни обриви и анафилактичен шок)
	С неизвестна честота	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Нарушения на нервната система	Нечести	Интракраниална хеморагия
Сърдечни нарушения	Редки	Сърдечен арест
	С неизвестна честота	Сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, перикарден излив
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Хеморагия, хронична венозна тромбоза и белодробна емболия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Интерстициална белодробна болест, белодробна фиброза, синдром на идиопатична пневмония, белодробен кръвоизлив, дихателна недостатъчност, синдром на остър респираторен дистрес, пневмонит
	С неизвестна честота	Белодробна хипертония

Системно-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, гадене, повръщане, стоматит, гастроинтестинален кръвоизлив
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Хепатотоксичност, венооклузивна болест на черния дроб
	Редки	Отклонения в чернодробните функционални показатели, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Алоpecia след висока доза
	Чести	Алоpecia след конвенционална доза
	Нечести	Макулопапулозен обрив, алоpecia
	Редки	Сърбеж
	С неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Остро бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност
	С неизвестна честота	Хеморагичен цистит, нефротичен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Аменорея, яйчникова недостатъчност, нарушение на яйчниците, преждевременна менопауза, азооспермия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Възпаление на лигавиците, синдром на полиорганна дисфункция, пирексия
	Нечести	Усещане за горещина, парестезия
Изследвания	С неизвестна честота	Повишен креатинин в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекциите и GvHD, въпреки че не са пряко свързани с мелфалан, са основните причини за заболяемост и смъртност, особено в условията на алогенна трансплантация.

Инфекции и инфестации

Всички пациенти в таргетната популация са изложени на риск от инфекции поради техния имунодефицитен статус. Миелосупресията и имуносупресивните ефекти, предизвикани от мелфалан, могат да улеснят развитието на инфекции, които могат да имат летален изход при най-тежките прояви. Предприемането на профилактични мерки, като например прилагане на антиинфекциозни средства, може да бъде от полза.

Болест на присадката срещу приемателя (GvHD)

GvHD е много често срещано усложнение в условията на алогенна HSCT. До # 60 % от пациентите развиват остра и/или хронична GvHD. Тежестта на GvHD може да варира от лека до летална при най-тежките прояви на заболяването. Появата на GvHD може да се предотврати чрез прилагане на имуносупресивна терапия след трансплантация на хемопоеични стволови клетки като профилактика.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Въз основа на установените съобщения за безопасност в литературата педиатричната популация изглежда по-податлива на развитие на респираторни усложнения в сравнение с възрастните. По-конкретно се съобщава, че летални респираторни усложнения се съобщават по-често при кърмачета под 2 години, отколкото при деца и юноши.

Стомашно-чревни нарушения

Въз основа на идентифицираните съобщения за безопасност в литературата педиатричната популация изглежда по-податлива на развитие на стомашно-чревни усложнения.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи проследяването на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Стомашно-чревните ефекти, включително гадене и повръщане, са най-честите признаци на остро интравенозно предозиране. Може да настъпи и увреждане на стомашно-чревната лигавица. След интравенозно предозиране се съобщава диария, понякога хеморагична. Основният токсичен ефект е потискане на костния мозък, водещо до анемия, неутропения и тромбоцитопения.

Лечение

Няма специфичен антидот. Кръвната картина трябва да се следи строго в продължение на най-малко четири седмици след предозиране, докато се появят данни за възстановяване. Лечението трябва да бъде симптоматично: кръвопреливане, антибиотична терапия, хемопоетични растежни фактори, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични и имуномодулиращи средства, антинеопластични средства, алкилиращи средства, азоиприти, АТС код: L01AA03.

Механизъм на действие

Мелфалан представлява бифункционално алкилиращо средство, което предотвратява разделянето и репликацията на ДНК. Образоването на карбонилни междинни продукти от всяка от двете бис-2-хлороетилови групи позволява алкилиране чрез ковалентно свързване с позиция N₇ на гуанина на ДНК, като кръстосано свързва двете ДНК вериги и по този начин предотвратява клетъчната репликация.

Клинична безопасност и ефикасност

Документацията относно безопасността и ефикасността на PHELINUN в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти се базира на преглед на литературата. Като цяло в проучванията се съобщават резултатите за ефикасност при 3 096 пациенти, от които 607 са от проучвания, съобщаващи резултати само при педиатричната популация (на възраст под

18 години). Крайните точки в тези проучвания са обща преживяемост (OS), преживяемост без заболяване (DFS), преживяемост без събития (EFS) и смъртност без рецидив (NRM). Резултатите от публикуваните клинични проучвания в подкрепа на ефикасността на мелфалан са обобщени по-долу, поотделно за възрастни и педиатрична популация.

Възрастни

Baron et al., 2015 г.

Това ретроспективно проучване, извършено от работната група за остра левкемия (Acute Leukemia Working Party) на Европейската група за трансплантация на кръв и костен мозък (European Group for Blood and Marrow Transplantation), сравнява резултатите за кохорта от 394 пациенти с AML, получаващи HSCT от брат или сестра след флударабин-бусульфат (n=218) или флударабин-мелфалан (n=176). Дозата бусульфат варира от 7,1 до 8,9 mg/kg [перорално] или от 6,0 до 6,9 mg/kg [интравенозно]; дозата мелфалан варира между 130 и 150 mg/m². И двете се считат за RIC.

Наблюдава се статистически значимо намаляване на риска от рецидиви през 2-та година за флударабин-мелфалан (FM) спрямо флударабин-бусульфат (FB) при пациенти с AML (FM 20 %, FB 30 %; p=0,007), което е потвърдено при многовариантния анализ (HR 0,5, 95 % CI 0,3-0,8, p=0,01).

Kawamura et al., 2017 г.

Това ретроспективно проучване, проведено в Япония, сравнява резултатите от трансплантацията на пациенти на възраст 50 или повече години с AML, ALL или MDS след флударабин с мелфалан (140 mg/m² i.v.) (FM, n=423), флударабин с междинни дози бусульфат (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n=463) и флударабин с по-високи дози бусульфат (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n=721). FM и FB2 се считат за RIC и FB4 се счита за MAC. При пациентите с AML/ALL/MDS (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; p=0,0027) през 3-та година се наблюдава статистически значимо намаляване на риска от рецидиви при прием на флударабин-мелфалан спрямо флударабин-бусульфат (FB2), потвърдено в многовариантния анализ (HR 0,56, 95 % CI 0,42 - 0,74, p<0,001).

Eom et al., 2013 г.

Това проучване случай-контрола, проведено в Южна Корея при високорискови ALL пациенти в първа или втора пълна ремисия, сравнява резултатите след RIC (мелфалан 140 mg/m² и флударабин 150 mg/m²; n=60) или MAC (TBI 13,2 Gy + циклофосфамид 120 mg/kg; n=120) ало-HSCT. Честотата на OS на 5-та година за флударабин-мелфалан е 54,5 %. На 5-та година няма статистически значима разлика в процента на OS за флударабин-мелфалан спрямо TBI-циклофосфамид при високорискови ALL пациенти, въпреки че пациентите с RIC са по-възрастни или имат повече съпътстващи заболявания и следователно не са подходящи за миелоаблативно кондициониране.

Педиатрична популация

Злокачествени хематологични заболявания

Три ретроспективни проучвания демонстрират безопасността и ефикасността на PHELINUN в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти преди алогенна HPCT при педиатричната популация със злокачествени хематологични заболявания, включително AML и MDS.

Lucchini et al. 2017 г.

Това ретроспективно проучване, извършено от работната група за остра левкемия (Acute Leukemia Working Party) на Европейската група за трансплантация на кръв и костен мозък (European Group for Blood and Marrow Transplantation), сравнява резултатите за деца > 2 до <18-годишна възраст, подложени на първа алогенна HSCT от съвместим фамилен донор (брат/сестра) или от нефамилен донор за AML при CR1, след или бусульфат-циклофосфамид-мелфалан (140 mg/m²) (n=133), бусульфат-циклофосфамид (n=389), или TBI-циклофосфамид (n=109). И двете се считат за MAC.

Налице е статистически значимо намаляване на честотата на рецидиви на 5-та година за бусулфан-циклофосфамид-мелфалан (BuCyMel) спрямо ТВI-циклофосфамид (ТВICy) и бусулфан-циклофосфамид (BuCy): (BuCyMel 14,7 %, ТВICy 30 %, BuCy 31,5 %; $p < 0,01$) е потвърдено в многовариантния анализ (OR 0,44, 95 % CI 0,25-0,80; $p < 0,01$).

Процентът на общата преживяемост (OS) и процентът на смъртност без рецидив (NRM) на 5-та година за режима BuCyMel са 76,6 % и 10,8 %, без статистически значими разлики между групите в степента на OS или NRM на 5-та година при многовариантния анализ.

Locatelli et al., 2015 г.

Това ретроспективно проучване, извършено от групата на AIEOP, анализира резултатите на 143 деца, включително 39 пациенти на възраст между 0 и 1 години и 17 между 1 и 2 години, които са получили ало-HSCT за консолидиране на ремисия след постигането на CR1 при AML. Режимът на кондициониране е бусулфан, циклофосфамид и мелфалан (140 mg/m²).

При подгрупов анализ при различни възрастови категории (1 година, 1—2 години, 2—10 години, > 10 години) не е наблюдавана статистически значима разлика в преживяемостта без заболяване на 8-та година. Не е съобщен анализ на връзката между възрастта и крайните точки OS и TRM.

Strahm et al., 2011 г.

Това ретроспективно проучване, извършено от Европейската работна група за MDS в детството (European Working Group of MDS in Childhood), анализира 97 деца с MDS, лекувани с ало-HSCT, след индукция с BuCyMel (единична доза мелфалан 140 mg/m²). Процентът на OS е 63 %, процентът на EFS е 59 %, а процентът на рецидивите е 21% на 5-та година.

Проучването на Lucchini et al., 2017 г. не включва деца на възраст под две години, а проучването на Locatelli et al., 2015 г., не съобщава за OS, данни за безопасност и TRM поотделно за тази възрастова категория. Освен това в проучването на Sauer et al., 2019 г., оценяващо режима BuCyMel при деца с AML, TRM корелира с възрастта с честота 9 % при деца под 12 години и 31 % при по-големи деца и юноши. Следователно безопасността и ефикасността при деца с AML < 2 години не са установени и мелфалан не трябва да се прилага при деца с AML > 12 години (вж. точка 4.4).

Незлокачествени хематологични заболявания

Десет проучвания оценяват безопасността и ефикасността на PHELINUN в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти преди алогенна HSCT при общо 504 пациенти, включително педиатрична популация (на възраст от 2 месеца до 18 години) с незлокачествени хематологични заболявания, включително таласемия, сърповидно-клетъчна болест, хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH) и X-свързано лимфопролиферативно заболяване, комбиниран имунен дефицит и обща променлива имунна недостатъчност, тежка комбинирана имунна недостатъчност (SCID), нарушения, свързани с костномозъчна недостатъчност, и метаболитни нарушения при анемия, различна от анемия на Fanconi.

Повечето проучвания използват RIC с алемтузумаб, флударабин и мелфалан 140 mg/m². Най-голямото проучване е извършено от Marsh et al. 2015 г.

Marsh et al. 2015 г.

В това ретроспективно проучване на ало-HSCT при незлокачествени хематологични заболявания 210 деца са получили RIC с алемтузумаб, флударабин и мелфалан 140 mg/m². Докладваната OS на 1-та година е 78 %, а на 3-та година е 69 %. Преживяемостта без събития (EFS) на 3-та година е 84 % за пациенти, подложени на трансплантация с HLA-съвместим фамилен донор, в сравнение с 64 %, 57 % и 14 % за пациенти, подложени на трансплантация със съвместим нефамилен донор, съответно донор, несъответстващ при 1 алел, или донор, несъответстващ при 2 алела ($P < .001$). Пет процента от пациентите са имали нужда от ретрансплантация поради загуба на присадката.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на перорален мелфалан варира силно по отношение на времето до първата поява на лекарствения продукт в плазмата и пиковата плазмена концентрация.

В проучванията за абсолютна бионаличност на мелфалан средната абсолютна бионаличност варира от 56 до 85 %.

Интравенозното приложение може да се използва за избягване на варибилността в абсорбцията, свързана с миелоаблативната терапия.

Разпределение

Мелфалан се разпределя в повечето тъкани на тялото. Той се свързва в умерена степен с плазмените протеини, като докладваното свързване варира от 69 % до 78 %. Има данни, че свързването с протеини е линейно в диапазона от плазмени концентрации, които обикновено се постигат при терапия със стандартната доза, но може да стане зависимо от концентрацията при концентрациите, наблюдавани при терапия с високи дози. Серумният албумин е основният свързващ протеин, който участва в около 55 до 60 % от свързването, а 20 % се свързват с α 1-киселия гликопротеин. В допълнение проучванията за свързване с мелфалан показват съществуването на необратим компонент, дължащ се на реакцията на алкилиране с плазмените протеини.

При 28 пациенти с различни злокачествени заболявания, на които са приложени дози между 70 и 200 mg/m² телесна повърхност като инфузия от 2 до 20 минути, средният обем на разпределение в стационарно състояние и в централния компартимент е съответно 40,2 ± 18,3 литра и 18,2 ± 11,7 литра.

Мелфалан показва ограничено преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Няколко изследователи са взели проби от гръбначно-мозъчна течност и не са установили измеримо количество лекарствен продукт. В проучване с единична висока доза при деца са наблюдавани ниски концентрации в гръбначно-мозъчната течност (~ 10 % от тези в плазмата).

Биотрансформация

Химичната хидролиза на мелфалан до монохидроксимелфалан и дихидроксимелфалан е най-важният метаболитен път при хората. Тези метаболити са неактивни.

In vivo и *in vitro* данни предполагат, че по-скоро спонтанното разграждане, отколкото ензимният метаболизъм е основният определящ фактор за полуживота на лекарствения продукт при човека.

Елиминиране

При 15 деца и 11 възрастни, на които е прилаган високодозов интравенозен мелфалан (140 mg/m² телесна повърхност) с форсирана диуреза, е установено, че средният начален и терминален полуживот е съответно 6,5 ± 3,6 min и 41,4 ± 16,5 min. Средният начален и терминален полуживот съответно 8,8 ± 6,6 min и 73,1 ± 45,9 min са описани при 28 пациенти с различни злокачествени заболявания, на които са приложени дози между 70 и 200 mg/m² телесна повърхност като инфузия в продължение на от 2 до 20 минути. Средният клирънс е 564,6 ± 159,1 ml/min.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При бъбречно увреждане клирънсът на мелфалан може да бъде намален (вж. точки 4.2 и 4.4).

Старческа възраст

Не е установена връзка между възрастта и клирънса или терминалния елиминационен полуживот на мелфалан (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Мутагенност

Мелфалан е мутагенен при *Salmonella typhimurium*. Мелфалан причинява хромозомни аберации *in vitro* (клетки от бозайници) и *in vivo* (гризачи).

Клиничната информация за потенциалната токсичност на мелфалан е предоставена в точки 4.4 и 4.6.

Канцерогенност

Съобщено е, че мелфалан, както други алкилиращи агенти, е левкемогенен. Има съобщения за остра левкемия, възниквала след лечение с мелфалан за заболявания като амилоидоза, злокачествен меланом, мултиплен миелом, макроглобулинемия, синдром на студен аглутинин и рак на яйчниците.

Потенциалната терапевтична полза при обмисляне на употребата на мелфалан, трябва да бъде съпоставена с рисковете, които могат да възникнат.

Репродуктивна токсичност и фертилитет

Мелфалан е тератогенен при плъхове след експозиция на единична доза в проучвания за репродуктивна токсичност. В проучванията за репродуктивна токсичност при многократно прилагане мелфалан е токсичен за майката и индуцира вродени малформации.

Единична доза мелфалан при мъжки мишки индуцира цитотоксичност и хромозомни аберации в сперматозоидите. При женски мишки се наблюдава намаляване на броя на малките на котило. След възстановяването броят на малките на котило също намалява с времето, което се дължи на намаления брой фоликули.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прахо

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Повидон

Разтворител

Вода за инжекции

Пропиленгликол

Етанол

Натриев цитрат

6.2 Несъвместимости

RHELINUN не е съвместим с инфузионни разтвори, съдържащи глюкоза.

Препоръчва се да се използва само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

RHELINUN 50 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Неотворен флакон
3 години

PHELINUN 200 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Неотворен флакон
3 години

След реконституиране и разреждане

След реконституиране и разреждане е доказана химична и физическа стабилност за 1 час и 30 минути при 25 °C. Следователно общото време от реконституирането и разреждане до завършването на инфузията не трябва да надвишава 1 час и 30 минути.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва незабавно да се използва след реконституиране. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Реконституираният разтвор не трябва да се съхранява в хладилник, тъй като това ще причини утаяване.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява в хладилник.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах

Флакон от стъкло тип I, затворен със запушалка от хлоробутилова гума с покритие и запечатан с алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Разтворител

Флакон от стъкло тип I, затворен със запушалка от хлоробутилова гума с покритие и запечатан с алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Вид опаковка: един флакон, съдържащ 50 mg или 200 mg мелфалан, и един флакон, съдържащ 10 ml или 40 ml разтворител.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на разтвор PHELINUN

Прахът трябва да се реконституира веднага след отваряне на флакона.

PHELINUN трябва да се приготви при температура под 25 °C, чрез реконституиране на лиофилизирания прах с 10 ml или 40 ml разтворител и незабавно енергично разклацане до получаване на бистър разтвор без видими частици. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на частици.

В случай че концентратът не се прилага в инфузионен разтвор при висока скорост на инфузията чрез инжекционен порт, разтворения разтвор трябва да се разреди допълнително преди приложение с подходящ обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, за да се получи крайна концентрация между 0,45 и 4,0 mg/ml.

Концентратът и разтворът PHELINUN имат ограничена стабилност и трябва да се приготвят непосредствено преди употреба.

Максималният период между реконституирането и разреждането на разтвора в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор и края на инфузията е 1 час 30 минути.

Работа и изхвърляне

Процедурите за безопасна работа и изхвърляне на антинеопластични средства трябва да бъдат спазвани от медицинските специалисти или медицинския персонал и трябва да отговарят на настоящите препоръки за цитотоксични лекарствени продукти (вж. точка 4.2).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Италия
Тел.: + 39 0240700445
имейл: adienne@adienne.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 Ноември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И), ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН (НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RHELINUN 50 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор
мелфалан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с прах съдържа 50 mg мелфалан (като мелфалан хидрохлорид)
След реконституиране с 10 ml разтворител, крайната концентрация на разтвора е 5 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах: хлороводородна киселина и повидон

Разтворител: вода за инжекции, пропиленгликол, етанол и натриев цитрат. **За повече информация прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с 50 mg прах
Един флакон с 10 ml разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След реконституиране/разреждане: продуктът трябва да се използва незабавно.
За повече информация прочетете листовката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява в хладилник.
Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1487/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон с прах

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

RHELINUN 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

мелфалан

Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg

6. ДРУГО

Цитотоксично

ADIENNE S.r.l. S.U.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон с разтворител

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за PHELINUN 50 mg

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Предназначен само за реконституиране.

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 ml

6. ДРУГО

ADIENNE S.r.l. S.U.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RHELINUN 200 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор
мелфалан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с прах съдържа 200 mg мелфалан (като мелфалан хидрохлорид)
След реконституиране с 40 ml разтворител, крайната концентрация на разтвора е 5 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Прах: хлороводородна киселина и повидон

Разтворител: вода за инжекции, пропиленгликол, етанол и натриев цитрат. **За повече информация прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с 200 mg прах
Един флакон с 40 ml разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След повторно реконституиране/разреждане: продуктът трябва да се използва незабавно.
За повече информация прочетете листовката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява в хладилник.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1487/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Флакон с прах

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RHELINUN 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

мелфалан

Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с прах съдържа 200 mg мелфалан (като мелфалан хидрохлорид)

След реконституиране с 40 ml разтворител, крайната концентрация на разтвора е 5 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хлороводородна киселина и повидон. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с 200 mg прах

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след реконституиране и разреждане

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След повторно реконституиране/разреждане: продуктът трябва да се използва незабавно.
За повече информация прочетете листовката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява в хладилник.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1487/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон с разтворител

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за PHELINUN 200 mg

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Предназначен само за реконституиране.

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 ml

6. ДРУГО

ADIENNE S.r.l. S.U.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

PHELINUN 50 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор мелфалан (melphalan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява PHELINUN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PHELINUN
3. Как да използвате PHELINUN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PHELINUN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PHELINUN и за какво се използва

PHELINUN съдържа активното вещество, наречено мелфалан, което принадлежи към група лекарства, наречени „цитоксични лекарства“ (наричани също химиотерапия), и действа, като намалява броя на определени клетки.

PHELINUN може да се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства или с общо облъчване на организма за лечение на:

- различни видове рак на костния мозък: мултиплен миелом, остра лимфобластна левкемия (наричана също остра лимфоцитна левкемия ОЛЛ) и остра миелоидна левкемия (ОМЛ),
- злокачествен лимфом (лимфом на Ходжкин и Неходжкинов лимфом) — рак, който засяга някои видове бели кръвни клетки, наречени лимфоцити (клетки, които се борят срещу инфекции),
- невробластом, вид рак, който се разраства от променени нервни клетки в организма,
- напреднал рак на яйчниците,
- напреднал рак на гърдата.

PHELINUN се използва също в комбинация с други цитотоксични лекарства като подготвително лекарство преди трансплантация на кръвни стволови клетки за лечение на рак на кръвта при възрастни и при ракови и неракови заболявания на кръвта при педиатричната популация.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PHELINUN

Ако имате съмнения, не се колебайте да се консултирате с Вашия лекар.

Не трябва да приемате PHELINUN

- ако сте алергични към мелфалан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте бременна (само по отношение на лечението преди трансплантация на кръвни стволови клетки) или кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Ако предстои да бъдете лекувани с мелфалан ще бъде проведено внимателно проследяване на кръвните показатели, тъй като това лекарство има мощен цитотоксичен ефект, който води до значително понижаване на кръвните клетки.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако някое от следните неща се отнася до вас:

- ако наскоро сте били подложени на лъчетерапия или приемате лекарства срещу рак, защото те често намаляват броя на кръвните клетки;
- ако имате признаци на инфекция (температура, втрисане и т.н.). В случай на лечение с мелфалан Вашият лекар може да предпише лекарства като антибиотици, противогъбични средства или антивирусни средства за предотвратяване на инфекции. Вашият лекар може също да обмисли прилагането на кръвни продукти (например червени кръвни клетки и тромбоцити);
- ако предстои да Ви бъде направена ваксинация или наскоро сте били ваксинирани. Причината е, че някои живи атенюирани ваксини (например срещу полиомиелит, морбили, паротит и рубеола) може да Ви предадат инфекция, докато се лекувате с мелфалан;
- Ако имате бъбречни проблеми или бъбречна недостатъчност (бъбреците не функционират достатъчно добре). В такъв случай дозата PHELINUN трябва да бъде намалена;
- ако някога сте имали кръвен съсирек във вената (тромбоза). Употребата на мелфалан в комбинация с леналидомид и преднизон или талидомид или дексаметазон може да повиши риска от образуване на кръвни съсиреци. Вашият лекар може да реши да Ви предпише лечение, за да се предотврати появата на последното.

Адекватната хидратация и форсираната диуреза (голям обем течности, прилагани венозно чрез вливане) се препоръчват при прилагане на мелфалан.

Деца и юноши

При деца и юноши има по-голяма вероятност да развият сериозни дихателни и стомашно-чревни усложнения. Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако възникнат нарушения на дишането или стомашно-чревния тракт.

Мелфалан не трябва да се използва като подготвително лекарство преди трансплантация на кръвни стволови клетки при юноши на възраст над 12 години с остра миелоидна левкемия. Безопасността и ефикасността на употребата на мелфалан като подготвително лекарство преди трансплантация на кръвни стволови клетки при деца на възраст под 2 години за лечение на остра миелоидна левкемия и остра лимфобластна левкемия не е установена.

Други лекарства и PHELINUN

Трябва да кажете Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

По-специално уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- други цитотоксични лекарства (химиотерапия)
- ваксина или ако наскоро сте били ваксинирани (вижте предупрежденията и предпазните мерки) поради възможно общо заболяване, което може да доведе до летален изход
- налидиксова киселина (антибиотик, използван за лечение на инфекции на пикочните пътища). Може да причини хеморагичен ентероколит с летален изход при деца, когато се прилага в комбинация с мелфалан

- бусулфан (използван за лечение на определен вид рак). Съобщава се, че прилагането на мелфалан на деца в рамките на по-малко от 24 часа след последното перорално приложение на бусулфан може да повлияе върху развитието на токсичност.

Съобщени са случаи на увредена бъбречна функция, когато циклоспорин се използва за предотвратяване на болест на присадката срещу приемника след трансплантация на кръвни стволови клетки.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да получите това лекарство.

Бременност

Трансплантацията на кръвни стволови клетки е противопоказана при бременни жени. За другите показания не се препоръчва лечение с мелфалан по време на бременност, тъй като може да причини трайно увреждане на плода.

Ако вече сте бременна, важно е да говорите с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен мелфалан.

Вие и Вашият лекар ще трябва да прецените рисковете и ползите от лечението с мелфалан за Вас и Вашето бебе.

Трябва да вземате адекватни контрацептивни предпазни мерки, за да избегнете бременност, докато Вие или Вашият партньор приемате мелфалан и в период от 6 месеца след това.

Кърмене

Все още не е известно дали мелфалан преминава в кърмата. Не кърмете по време на лечението с PHELINUN.

Фертилитет

Мелфалан може да засегне яйчниците или сперматозоидите, което могат да причини безплодие (неспособност за зачеване).

При жените може да спре овулацията и като следствие от това менструацията (аменорея). При мъже, въз основа на резултатите от проучванията при животни, може да се направи заключение, че е възможно да липсват или да има малко количество жизнеспособни сперматозоидни клетки. Поради това на мъжете се препоръчва да се консултират за запазване на сперматозоиди преди започване на лечението.

Контрацепция при мъжете и жените

Препоръчва се мъжете и жените, които получават мелфалан, да използват ефективни контрацептивни предпазни мерки по време на лечението и до 6 месеца след това.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да причини гадене и повръщане, което може да намали способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство съдържа и алкохол, който може да засегне деца и юноши (вж. по-долу за допълнителна информация).

PHELINUN съдържа етанол (алкохол)

Лекарството съдържа 0,4 g алкохол (етанол) във всеки флакон разтворител, което е еквивалентно на 42 mg/ml (0,42 % w/v). Количеството във флакона с разтворител на това лекарство е еквивалентно на 10 ml бира или на 4 ml вино.

Възрастни

Няма вероятност количеството алкохол в това лекарство да има ефект при възрастни.

Количеството алкохол в това лекарство може да промени ефекта на други лекарства. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако използвате други лекарства.

Ако сте бременна или кърмите, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате това лекарство. Вижте също информацията при бременност по-горе.

Ако сте пристрастен(а) към алкохол, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Деца и юноши

Алкохолът в този препарат може да повлияе на децата и юношите. Тези ефекти могат да включват усещане за сънливост и промени в поведението. Освен това то може да повлияе на способността им да се концентрират и да участват във физически дейности. Ако имате епилепсия или чернодробни проблеми, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате това лекарство.

Количеството алкохол в това лекарство може да промени ефекта на други лекарства.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако използвате други лекарства.

Ако сте бременна или кърмите, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате това лекарство. Вижте също информацията при бременност по-горе.

Ако сте пристрастен(а) към алкохол, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

PHELINUN съдържа пропиленгликол

Този лекарствен продукт съдържа 6,2 g пропиленгликол във всеки 10 ml разтворител, което е еквивалентно на 0,62 g/ml.

Ако Вашето дете е на възраст под 5 години, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да прилагате този лекарствен продукт, по-специално ако използват други лекарства, съдържащи пропиленгликол или алкохол.

Ако сте бременна или кърмите, не приемайте това лекарство, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар. Вижте също информацията при бременност по-горе.

Ако страдате от чернодробно или бъбречно заболяване, не приемайте това лекарство, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар. Вашият лекар може да извърши допълнителни изследвания, докато използвате това лекарство.

Пропиленгликолят в това лекарство може да има същите ефекти като пиенето на алкохол и да увеличи вероятността от нежелани лекарствени реакции.

Използвайте това лекарство само ако е препоръчано от лекар. Вашият лекар може да извърши допълнителни изследвания, докато използвате това лекарство.

PHELINUN съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага PHELINUN

PHELINUN ще Ви се прилага винаги от медицински специалист с опит в употребата на противоракови лекарства или трансплантация на кръвни стволови клетки.

Вашият лекар ще изчисли дозата на PHELINUN според Вашата телесна повърхност или тегло и заболяването Ви, както и според това колко добре функционират бъбреците Ви.

Когато PHELINUN се използва като лечение преди трансплантация на кръвни стволови клетки, лекарството се дава винаги в комбинация с други лекарства.

Употреба при възрастни

Препоръчителният диапазон на дозата е между 100 и 200 mg/m² телесна повърхност. Дозата може да бъде разделена поравно в 2 или 3 последователни дни.

Употреба при педиатричната популация

Схемата на прилагане е както следва: една доза между 100 и 240 mg/m² телесна повърхност. Дозата може да бъде разделена поравно в 2 или 3 последователни дни.

Употреба при пациенти с намалено бъбречна функция

Дозата обикновено е по-ниска в зависимост от тежестта на бъбречния проблем.

Приложение

Прилага се под формата на инфузия (вливане) във вена.

При случайно вливане на PHELINUN извън вена и в околната тъкан или изтичането от вена в заобикалящата тъкан, приложението на PHELINUN трябва незабавно да се прекъсне, защото може да причини сериозно увреждане на тъканите. Това обикновено води до болка като смъдене и парене. Ако пациентите не могат да изразят, че изпитват болка, трябва да се наблюдава дали се появяват други признаци като зачервяване и подуване на мястото на инжектиране.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза PHELINUN

Ако смятате, че Ви е приложено прекалено много или сте пропуснали доза, информирайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на лекарството, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите някоя от следните нежелани реакции.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Реакция на присадката срещу приемателя след трансплантация на кръвни стволови клетки (когато трансплантираните клетки атакуват Вашия организъм, което е потенциално животозастрашаващо)
- Намаляване на циркулиращите в кръвта клетки и тромбоцитите, което може да доведе до анемия (намален брой на червените кръвни клетки), необичайно кървене, образуване на синини
- Алоpecia (загуба на коса) — при високи дози

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция, понякога тежка и животозастрашаваща,
- стомашно-чревна кървене,
- гадене,
- повръщане,
- диария,
- възпаление във и около устата (стоматит),
- нарушена функция на две или повече органни системи, което може да причини дискомфорт и може да бъде животозастрашаващо,
- повишена температура, втрисане,
- липса на менструация (аменорея),
- нарушения на възпроизводителната функция при жени, които могат да причинят нарушение на функцията на яйчниците и преждевременна менопауза,

- за мъже: липсата на сперма в семенната течност (азооспермия),
- алопеция (загуба на коса) — при обичайни дози.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат не повече от 1 на 100 души):

- септичен шок,
- прогресия, рецидив или повторна поява на рак, поява на нов рак,
- левкемия, миелодиспластичен синдром (определен вид рак на кръвта),
- респираторни нарушения: дихателна недостатъчност, задух (синдром на остър респираторен дистрес), възпаление на белите дробове (пневмонит, синдром на идиопатична пневмония), удебеляване на тъканите в белите дробове (интерстициална белодробна болест, белодробна фиброза), кървене в белите дробове,
- образуване на кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове в организма, които увреждат мозъка, бъбреците и сърцето,
- мозъчно кървене,
- чернодробни нарушения: токсично увреждане на черния дроб, запушване на чернодробна вена,
- нарушение на кожата: зачервяване на кожата с малки сливащи се подутини (макулопапулозен обрив),
- увреждане на бъбреците (остро бъбречно увреждане, нефротичен синдром), намалена бъбречна функция.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- тежка и понякога фатална алергична реакция; признаците могат да включват уртикария, оток, кожни обриви, загуба на съзнание, затруднено дишане, ниско кръвно налягане, сърдечна недостатъчност и смърт,
- колапс (поради спиране на сърцето),
- сърбеж,
- чернодробни проблеми, които могат да се проявят при кръвните Ви изследвания или да причинят жълтеница (пожълтяване на бялото на очите и кожата),
- заболяване, при което червените кръвни клетки се разграждат преждевременно — това може да Ви накара да се чувствате много уморени, задъхани и замаяни и може да Ви причини главоболия или да предизвика пожълтяване на кожата или очите,

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- сърдечносъдови нарушения: промени и отклонения в способността на сърцето да изпомпва кръвта, което предизвиква задържане на течности, недостиг на въздух, усещане за умора (сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия) и възпаление около сърцето (перикарден излив),
- повишено кръвно налягане в артериите на белите дробове,
- възпаление на пикочния мехур с кръв в урината,
- тежки възпалителни и имунологични усложнения (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза),
- тежко увреждане на кожата (напр. лезии, големи мехури, лющене, в тежки случаи белене), потенциално засягащи цялата повърхност на тялото, които могат да бъдат животозастрашаващи (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза),
- повишен креатинин в кръвта,
- кървене,
- кръвни съсиреци, образуващи се в дълбока вена, особено в краката (дълбока венозна тромбоза) и запушване на белодробната артерия (белодробна емболия).

Пациентите със сериозно заболяване на кръвта могат да почувстват горещина или да получат усещане за изтръпване.

При деца и юноши има по-голяма вероятност да се развият сериозни дихателни и стомашно-чревни усложнения.

Ако забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции или ако някоя от

нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PHELINUN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след надписа „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява в хладилник.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PHELINUN

- Активното вещество е мелфалан. Един флакон с прах съдържа 50 mg мелфалан (като мелфалан хидрохлорид). След реконституиране с 10 ml разтворител, крайната концентрация на разтвора е 5 mg/ml мелфалан.
- Други съставки:
Праш: хлороводородна киселина и повидон
Разтворител: вода за инжекции, пропиленгликол, етанол и натриев цитрат (вж. точка 2).

Как изглежда PHELINUN и какво съдържа опаковката

PHELINUN е прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор.

Прашът се предлага в прозрачен стъклен флакон с бял до бледожълт прах или компактна маса. Разтворителят е безцветна бистра течност, която се предлага в прозрачен стъклен флакон.

Всяка опаковка PHELINUN съдържа: един флакон с 50 mg прах (мелфалан) и един флакон с 10 ml разтворител.

Притежател на разрешението за употреба

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caronago (MB)
Италия
Тел.: +39 0240700445
имейл: adienne@adienne.com

Производител

NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)
Италия
Тел.: +39.0331.581111

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

RHELINUN 50 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Както при всяка високодозова химиотерапия, приготвянето и работата с този продукт изискват редица предпазни мерки, за да се гарантира защитата на медицинските специалисти и околната среда като се вземат предвид условията за безопасност, необходими за пациента.

В допълнение към обичайните предпазни мерки за запазване на стерилността на инжекционни лекарствени продукти е необходимо:

- да се облекат дрехи с дълги ръкави и стегнати маншети, за да се предотврати пръскане на разтвора по кожата;
- да се носи хирургична маска за еднократна употреба и предпазни очила;
- да се поставят ръкавици за еднократна употреба след асептично измиване на ръцете;
- да се приготвя разтвора в специално предназначена зона;
- да се прекъсне инфузията в случай на екстравазация;
- да се изхвърлят материалите, използвани за приготвяне на разтвора (спринцовки, компреси, подложки, флакони), в контейнери, определени за тази цел;
- да се унищожават замърсените отпадъци;
- да се борава внимателно с екскрети и повърнати материи.

Ако RHELINUN попадне върху кожата случайно, тя трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода.

В случай на случаен контакт с очите или лигавиците измийте обилно с вода.

Вдишването на продукта трябва да се избягва.

Бременните жени трябва да избягват да работят с цитотоксични лекарствени продукти.

Тромбоемболични усложнения

Профилактиката на тромбозата трябва да се прилага по време на първите 5 месеца от лечението, по-специално при пациенти, които са по-застрашени от тромбоза. Решението да се вземат мерки за антитромботична профилактика трябва да се вземе след задълбочена оценка на основните рискове за отделния пациент (вж. точки 4.4 и 4.8).

Ако възникнат тромбоемболични усложнения за пациента, лечението трябва да бъде спряно и да се започне стандартна антикоагулантна терапия. Веднага след като пациентът бъде стабилизиран с антикоагулантната терапия и усложненията от тромбоемболичния инцидент са под контрол, може да се използва мелфалан в комбинация с леналидомид и преднизон, или талидомид и преднизон или дексаметазон, които могат да бъдат продължени при началния режим на дозиране за оценка на рисковете и ползите. По време на лечението с мелфалан пациентът трябва да продължи антикоагулантната терапия.

Дозировка

Възрастни

Мултиплен миелом, злокачествен лимфом (Ходжкинов, Неходжкинов лимфом), остра лимфобластна и миелообластна левкемия (ALL и AML), рак на яйчниците и аденокарцином на гърдата във високи дози

Схемата на прилагане е както следва: една доза между 100 и 200 mg/m² телесна повърхност (приблизително 2,5 до 5,0 mg/kg телесно тегло). Дозата може да бъде разделена поравно в 2 или 3 последователни дни. След дози над 140 mg/m² телесна повърхност се изисква автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Злокачествени хематологични заболявания преди аlogenна трансплантация на хемопоеични стволови клетки

Препоръчителната доза е 140 mg/m² като еднократна ежедневна инфузия или 70 mg/m² веднъж дневно в продължение на два последователни дни.

Педиатрична популация

Остра лимфобластна и миелообластна левкемия във високи дози

Схемата на прилагане е както следва: Една доза между 100 и 200 mg/m² телесна повърхност (приблизително 2,5 до 5,0 mg/kg телесно тегло). Дозата може да бъде разделена поравно в 2 или 3 последователни дни. След дози над 140 mg/m² телесна повърхност се изисква автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Детски невробластом

Препоръчителната доза за затвърждаване на отговор, постигнат при конвенционално лечение, е една еднократна доза между 100 mg/m² и 240 mg/m² телесна повърхност (понякога разделена по равно в продължение на 3 последователни дни) заедно с автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки. Инфузията се използва самостоятелно или в комбинация с радиотерапия и/или други цитотоксични лекарствени продукти.

Хематологични заболявания преди аlogenна трансплантация на хемопоеични стволови клетки

Препоръчителната доза е както следва:

- злокачествени хематологични заболявания: 140 mg/m² като еднократна ежедневна инфузия,
- незлокачествени хематологични заболявания: 140 mg/m² като еднократна дневна инфузия или 70 mg/m² веднъж дневно в продължение на два последователни дни.

Специални популации

Старческа възраст

Няма препоръки за дозата за приложение на PHELINUN при пациенти в старческа възраст. Въпреки това при пациенти в старческа възраст се прилагат често конвенционални дози мелфалан.

Опитът при прилагане на високи дози мелфалан при пациенти в старческа възраст е ограничен. Поради това преди прилагане на високи дози мелфалан при пациенти в старческа възраст трябва да се обмисли осигуряване на адекватен статус на работоспособност и функция на органите.

Бъбречно увреждане

Дозировката трябва да се коригира при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Клирънсът на мелфалан, макар и променлив, може да бъде понижен при увредена бъбречна функция.

Високи дози мелфалан с животоспасяващо лечение с хематопоеични стволови клетки се използват успешно дори и при пациенти, зависими от диализа с терминална бъбречна недостатъчност.

При високи интравенозни дози мелфалан (100 до 240 mg/m² телесна повърхност) необходимостта от намаляване на дозата зависи от степента на бъбречно увреждане, от това дали се вливат повторно хемопоеични стволови клетки, както и от терапевтичната необходимост. Инжектиране на мелфалан не трябва да се прилага без животоспасяващо лечение с хемопоеични стволови клетки в дози над 140 mg/m².

Приготвяне на разтвор на PHELINUN

Не използвайте това лекарство, ако забележите видимите белези на нарушаване на качеството на продукта.

PHELINUN трябва да се приготви при температура под 25 °C, чрез реконституиране на изсушения чрез замразяване прах с 10 ml разтворител и трябва незабавно да се разклати енергично до получаване на прозрачен разтвор, без видими частици. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на частици.

Освен ако концентратът се прилага в порта на бързодействащ инфузионен разтвор чрез инжекционен порт, разтворения разтвор трябва да се разреди допълнително преди приложение с подходящ обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, за да се получи крайна концентрация между 0,45 и 4,0 mg/ml.

Концентратът и разтворът на PHELINUN имат ограничена стабилност и трябва да се приготвят непосредствено преди употреба. Максималният период между реконституирането и разреждането в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор и края на инфузията е 1 час 30 минути.

PHELINUN не е съвместим с инфузионни разтвори, съдържащи глюкоза.

Препоръчва се да се използва само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Ако в разтворените или разредените разтвори се появи видимо помътняване или кристализация, препаратът трябва да се изхвърли.

Начин на приложение

PHELINUN е предназначен само за интравенозно приложение.

Може да се наблюдава риск от екстравазация при приложение на PHELINUN чрез периферен интравенозен път. В случай на екстравазация приложението трябва незабавно да се прекъсне и да се използва централен венозен път.

Препоръчва се PHELINUN под формата на концентрат (5 mg/ml) да се инжектира бавно в порта на бързодействащ инфузионен разтвор.

Ако се прилага висока доза PHELINUN със или без трансплантация, се препоръчва приложение под формата на разтвор чрез централен венозен катетър, за да се избегне екстравазация. Ако бавното инжектиране на концентрат (5 mg/ml) в бързодействащ инфузионен разтвор не е подходящо, PHELINUN може да се приложи допълнително разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в „бавнодействащ“ разтвор в инфузионен сак.

Когато се разреди допълнително в инфузионен разтвор, PHELINUN има намалена стабилност и скоростта на разграждане се повишава бързо с повишаване на температурата.

Препоръчва се инфузията да се извършва при температура под 25 °C.

Изхвърляне

Всеки неизползван разтвор след 1,5 часа трябва да се изхвърли в съответствие със стандартните насоки за работа и изхвърляне на цитотоксични лекарствени продукти.
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарствени продукти.

Листовка: информация за потребителя

PHELINUN 200 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор мелфалан (melphalan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява PHELINUN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PHELINUN
3. Как да използвате PHELINUN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PHELINUN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PHELINUN и за какво се използва

PHELINUN съдържа активното вещество, наречено мелфалан, което принадлежи към група лекарства, наречени „цитоксични лекарства“ (наричани също химиотерапия), и действа, като намалява броя на определени клетки.

PHELINUN може да се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства или с общо облъчване на организма за лечение на:

- различни видове рак на костния мозък: мултиплен миелом, остра лимфобластна левкемия (наричана също остра лимфоцитна левкемия ОЛЛ) и остра миелоидна левкемия (ОМЛ),
- злокачествен лимфом (лимфом на Ходжкин и Неходжкинов лимфом) — рак, който засяга някои видове бели кръвни клетки, наречени лимфоцити (клетки, които се борят срещу инфекции),
- невробластом, вид рак, който се разраства от променени нервни клетки в организма,
- напреднал рак на яйчниците,
- напреднал рак на гърдата.

PHELINUN се използва също в комбинация с други цитотоксични лекарства като подготвително лекарство преди трансплантация на кръвни стволови клетки за лечение на рак на кръвта при възрастни и при ракови и неракови заболявания на кръвта при педиатричната популация.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PHELINUN

Ако имате съмнения, не се колебайте да се консултирате с Вашия лекар.

Не трябва да приемате PHELINUN

- ако сте алергични към мелфалан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте бременна (само по отношение на лечението преди трансплантация на кръвни стволови клетки) или кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Ако предстои да бъдете лекувани с мелфалан ще бъде проведено внимателно проследяване на кръвните показатели, тъй като това лекарство има мощен цитотоксичен ефект, който води до значително понижаване на кръвните клетки.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако някое от следните неща се отнася до вас:

- ако наскоро сте били подложени на лъчетерапия или приемате лекарства срещу рак, защото те често намаляват броя на кръвните клетки;
- ако имате признаци на инфекция (температура, втрисане и т.н.). В случай на лечение с мелфалан Вашият лекар може да предпише лекарства като антибиотици, противогъбични средства или антивирусни средства за предотвратяване на инфекции. Вашият лекар може също да обмисли прилагането на кръвни продукти (например червени кръвни клетки и тромбоцити);
- ако предстои да Ви бъде направена ваксинация или наскоро сте били ваксинирани. Причината е, че някои живи атенюирани ваксини (например срещу полиомиелит, морбили, паротит и рубеола) може да Ви предадат инфекция, докато се лекувате с мелфалан;
- Ако имате бъбречни проблеми или бъбречна недостатъчност (бъбреците не функционират достатъчно добре). В такъв случай дозата PHELINUN трябва да бъде намалена;
- ако някога сте имали кръвен съсирек във вената (тромбоза). Употребата на мелфалан в комбинация с леналидомид и преднизон или талидомид или дексаметазон може да повиши риска от образуване на кръвни съсиреци. Вашият лекар може да реши да Ви предпише лечение, за да се предотврати появата на последното.

Адекватната хидратация и форсираната диуреза (голям обем течности, прилагани венозно чрез вливане) се препоръчват при прилагане на мелфалан.

Деца и юноши

При деца и юноши има по-голяма вероятност да развият сериозни дихателни и стомашно-чревни усложнения. Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако възникнат нарушения на дишането или стомашно-чревния тракт.

Мелфалан не трябва да се използва като подготвително лекарство преди трансплантация на кръвни стволови клетки при юноши на възраст над 12 години с остра миелоидна левкемия. Безопасността и ефикасността на употребата на мелфалан като подготвително лекарство преди трансплантация на кръвни стволови клетки при деца на възраст под 2 години за лечение на остра миелоидна левкемия и остра лимфобластна левкемия не е установена.

Други лекарства и PHELINUN

Трябва да кажете Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

По-специално уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- други цитотоксични лекарства (химиотерапия)
- ваксина или ако наскоро сте били ваксинирани (вижте предупрежденията и предпазните мерки) поради възможно общо заболяване, което може да доведе до летален изход
- налидиксова киселина (антибиотик, използван за лечение на инфекции на пикочните пътища). Може да причини хеморагичен ентероколит с летален изход при деца, когато се прилага в комбинация с мелфалан

- бусулфан (използван за лечение на определен вид рак). Съобщава се, че прилагането на мелфалан на деца в рамките на по-малко от 24 часа след последното перорално приложение на бусулфан може да повлияе върху развитието на токсичност.

Съобщени са случаи на увредена бъбречна функция, когато циклоспорин се използва за предотвратяване на болест на присадката срещу приемника след трансплантация на кръвни стволови клетки.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да получите това лекарство.

Бременност

Трансплантацията на кръвни стволови клетки е противопоказана при бременни жени. За другите показания не се препоръчва лечение с мелфалан по време на бременност, тъй като може да причини трайно увреждане на плода.

Ако вече сте бременна, важно е да говорите с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен мелфалан.

Вие и Вашият лекар ще трябва да прецените рисковете и ползите от лечението с мелфалан за Вас и Вашето бебе.

Трябва да вземате адекватни контрацептивни предпазни мерки, за да избегнете бременност, докато Вие или Вашият партньор приемате мелфалан и в период от 6 месеца след това.

Кърмене

Все още не е известно дали мелфалан преминава в кърмата. Не кърмете по време на лечението с PHELINUN.

Фертилитет

Мелфалан може да засегне яйчниците или сперматозоидите, което могат да причини безплодие (неспособност за зачеване).

При жените може да спре овулацията и като следствие от това менструацията (аменорея). При мъже, въз основа на резултатите от проучванията при животни, може да се направи заключение, че е възможно да липсват или да има малко количество жизнеспособни сперматозоидни клетки. Поради това на мъжете се препоръчва да се консултират за запазване на сперматозоиди преди започване на лечението.

Контрацепция при мъжете и жените

Препоръчва се мъжете и жените, които получават мелфалан, да използват ефективни контрацептивни предпазни мерки по време на лечението и до 6 месеца след това.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да причини гадене и повръщане, което може да намали способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство съдържа и алкохол, който може да засегне деца и юноши (вж. по-долу за допълнителна информация).

PHELINUN съдържа етанол (алкохол)

Лекарството съдържа 1,6 g алкохол (етанол) във всеки флакон разтворител, което е еквивалентно на 42 mg/ml (0,42 % w/v). Количеството във флакона с разтворител на това лекарство е еквивалентно на 40 ml бира или на 17 ml вино.

Възрастни

Няма вероятност количеството алкохол в това лекарство да има ефект при възрастни.

Количеството алкохол в това лекарство може да промени ефекта на други лекарства. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако използвате други лекарства.

Ако сте бременна или кърмите, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате това лекарство. Вижте също информацията при бременност по-горе.

Ако сте пристрастен(а) към алкохол, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Деца и юноши

Алкохолът в този препарат може да повлияе на децата и юношите. Тези ефекти могат да включват усещане за сънливост и промени в поведението. Освен това то може да повлияе на способността им да се концентрират и да участват във физически дейности. Ако имате епилепсия или чернодробни проблеми, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате това лекарство.

Количеството алкохол в това лекарство може да промени ефекта на други лекарства.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако използвате други лекарства.

Ако сте бременна или кърмите, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате това лекарство. Вижте също информацията при бременност по-горе.

Ако сте пристрастен(а) към алкохол, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

PHELINUN съдържа пропиленгликол

Този лекарствен продукт съдържа 24,9 g пропиленгликол във всеки 40 ml разтворител, което е еквивалентно на 0,62 g/ml.

Ако Вашето дете е на възраст под 5 години, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да прилагате този лекарствен продукт, по-специално ако използват други лекарства, съдържащи пропиленгликол или алкохол.

Ако сте бременна или кърмите, не приемайте това лекарство, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар. Вижте също информацията при бременност по-горе.

Ако страдате от чернодробно или бъбречно заболяване, не приемайте това лекарство, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар. Вашият лекар може да извърши допълнителни изследвания, докато използвате това лекарство.

Пропиленгликолят в това лекарство може да има същите ефекти като пиенето на алкохол и да увеличи вероятността от нежелани лекарствени реакции.

Използвайте това лекарство само ако е препоръчано от лекар. Вашият лекар може да извърши допълнителни изследвания, докато използвате това лекарство.

PHELINUN съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа 62,52 mg натрий (основен компонент на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 3 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се прилага PHELINUN

PHELINUN ще Ви се прилага винаги от медицински специалист с опит в употребата на противоракови лекарства или трансплантация на кръвни стволови клетки.

Вашият лекар ще изчисли дозата на PHELINUN според Вашата телесна повърхност или тегло и заболяването Ви, както и според това колко добре функционират бъбреците Ви.

Когато PHELINUN се използва като лечение преди трансплантация на кръвни стволови клетки, лекарството се дава винаги в комбинация с други лекарства.

Употреба при възрастни

Препоръчителният диапазон на дозата е между 100 и 200 mg/m² телесна повърхност. Дозата може да бъде разделена поравно в 2 или 3 последователни дни.

Употреба при педиатричната популация

Схемата на прилагане е както следва: една доза между 100 и 240 mg/m² телесна повърхност. Дозата може да бъде разделена поравно в 2 или 3 последователни дни.

Употреба при пациенти с намалено бъбречна функция

Дозата обикновено е по-ниска в зависимост от тежестта на бъбречния проблем.

Приложение

Прилага се под формата на инфузия (вливане) във вена.

При случайно вливане на PHELINUN извън вена и в околната тъкан или изтичането от вена в заобикалящата тъкан, приложението на PHELINUN трябва незабавно да се прекъсне, защото може да причини сериозно увреждане на тъканите. Това обикновено води до болка като смъдене и парене. Ако пациентите не могат да изразят, че изпитват болка, трябва да се наблюдава дали се появяват други признаци като зачервяване и подуване на мястото на инжектиране.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза PHELINUN

Ако смятате, че Ви е приложено прекалено много или сте пропуснали доза, информирайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на лекарството, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите някоя от следните нежелани реакции.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Реакция на присадката срещу приемателя след трансплантация на кръвни стволови клетки (когато трансплантираните клетки атакуват Вашия организъм, което е потенциално животозастрашаващо)
- Намаляване на циркулиращите в кръвта клетки и тромбоцитите, което може да доведе до анемия (намален брой на червените кръвни клетки), необичайно кървене, образуване на синини
- Алоpecia (загуба на коса) — при високи дози

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция, понякога тежка и животозастрашаваща,
- стомашно-чревна кървене,
- гадене,
- повръщане,
- диария,
- възпаление във и около устата (стоматит),
- нарушена функция на две или повече органни системи, което може да причини дискомфорт и може да бъде животозастрашаващо,
- повишена температура, втрисане,
- липса на менструация (аменорея),
- нарушения на възпроизводителната функция при жени, които могат да причинят нарушение на функцията на яйчниците и преждевременна менопауза,

- за мъже: липсата на сперма в семенната течност (азооспермия),
- алопеция (загуба на коса) — при обичайни дози.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат не повече от 1 на 100 души):

- септичен шок,
- прогресия, рецидив или повторна поява на рак, поява на нов рак,
- левкемия, миелодиспластичен синдром (определен вид рак на кръвта),
- респираторни нарушения: дихателна недостатъчност, задух (синдром на остър респираторен дистрес), възпаление на белите дробове (пневмонит, синдром на идиопатична пневмония), удебеляване на тъканите в белите дробове (интерстициална белодробна болест, белодробна фиброза), кървене в белите дробове,
- образуване на кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове в организма, които увреждат мозъка, бъбреците и сърцето,
- мозъчно кървене,
- чернодробни нарушения: токсично увреждане на черния дроб, запушване на чернодробна вена,
- нарушение на кожата: зачервяване на кожата с малки сливащи се подутини (макулопапулозен обрив),
- увреждане на бъбреците (остро бъбречно увреждане, нефротичен синдром), намалена бъбречна функция.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- тежка и понякога фатална алергична реакция; признаците могат да включват уртикария, оток, кожни обриви, загуба на съзнание, затруднено дишане, ниско кръвно налягане, сърдечна недостатъчност и смърт,
- колапс (поради спиране на сърцето),
- сърбеж,
- чернодробни проблеми, които могат да се проявят при кръвните Ви изследвания или да причинят жълтеница (пожълтяване на бялото на очите и кожата),
- заболяване, при което червените кръвни клетки се разграждат преждевременно — това може да Ви накара да се чувствате много уморени, задъхани и замаяни и може да Ви причини главоболия или да предизвика пожълтяване на кожата или очите,

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- сърдечносъдови нарушения: промени и отклонения в способността на сърцето да изпомпва кръвта, което предизвиква задържане на течности, недостиг на въздух, усещане за умора (сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия) и възпаление около сърцето (перикарден излив),
- повишено кръвно налягане в артериите на белите дробове,
- възпаление на пикочния мехур с кръв в урината,
- тежки възпалителни и имунологични усложнения (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза),
- тежко увреждане на кожата (напр. лезии, големи мехури, лющене, в тежки случаи белене), потенциално засягащи цялата повърхност на тялото, които могат да бъдат животозастрашаващи (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза),
- повишен креатинин в кръвта,
- кървене,
- кръвни съсиреци, образуващи се в дълбока вена, особено в краката (дълбока венозна тромбоза) и запушване на белодробната артерия (белодробна емболия).

Пациентите със сериозно заболяване на кръвта могат да почувстват горещина или да получат усещане за изтръпване.

При деца и юноши има по-голяма вероятност да се развият сериозни дихателни и стомашно-чревни усложнения.

Ако забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции или ако някоя от

нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра .

Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PHELINUN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след надписа „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява в хладилник.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PHELINUN

- Активното вещество е мелфалан. Един флакон с прах съдържа 200 mg мелфалан (като мелфалан хидрохлорид). След реконституиране с 40 ml разтворител, крайната концентрация на разтвора е 5 mg/ml мелфалан.
- Други съставки:
Прах: хлороводородна киселина и повидон
Разтворител: вода за инжекции, пропиленгликол, етанол и натриев цитрат (вж. точка 2).

Как изглежда PHELINUN и какво съдържа опаковката

PHELINUN е прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор.

Прахът се предлага в прозрачен стъклен флакон с бял до бледожълт прах или компактна маса. Разтворителят е безцветна бистра течност, която се предлага в прозрачен стъклен флакон.

Всяка опаковка PHELINUN съдържа: един флакон с 200 mg прах (мелфалан) и един флакон с 40 ml разтворител.

Притежател на разрешението за употреба

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caronago (MB)
Италия
Тел.: +39 0240700445
имейл: adienne@adienne.com

Производител

NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)
Италия
Тел.: +39.0331.581111

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

RHELINUN 200 mg прах и разтворител за концентрат за инфузионен разтвор

Както при всяка високодозова химиотерапия, приготвянето и работата с този продукт изискват редица предпазни мерки, за да се гарантира защитата на медицинските специалисти и околната среда като се вземат предвид условията за безопасност, необходими за пациента.

В допълнение към обичайните предпазни мерки за запазване на стерилността на инжекционни лекарствени продукти е необходимо:

- да се облекат дрехи с дълги ръкави и стегнати маншети, за да се предотврати пръскане на разтвора по кожата;
- да се носи хирургична маска за еднократна употреба и предпазни очила;
- да се поставят ръкавици за еднократна употреба след асептично измиване на ръцете;
- да се приготвя разтвора в специално предназначена зона;
- да се прекъсне инфузията в случай на екстравазация;
- да се изхвърлят материалите, използвани за приготвяне на разтвора (спринцовки, компреси, подложки, флакони), в контейнери, определени за тази цел;
- да се унищожават замърсените отпадъци;
- да се борава внимателно с екскрети и повърнати материи.

Ако RHELINUN попадне върху кожата случайно, тя трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода.

В случай на случаен контакт с очите или лигавиците измийте обилно с вода.

Вдишването на продукта трябва да се избягва.

Бременните жени трябва да избягват да работят с цитотоксични лекарствени продукти.

Тромбоемболични усложнения

Профилактиката на тромбозата трябва да се прилага по време на първите 5 месеца от лечението, по-специално при пациенти, които са по-застрашени от тромбоза. Решението да се вземат мерки за антитромботична профилактика трябва да се вземе след задълбочена оценка на основните рискове за отделния пациент (вж. точки 4.4 и 4.8).

Ако възникнат тромбоемболични усложнения за пациента, лечението трябва да бъде спряно и да се започне стандартна антикоагулантна терапия. Веднага след като пациентът бъде стабилизиран с антикоагулантната терапия и усложненията от тромбоемболичния инцидент са под контрол, може да се използва мелфалан в комбинация с леналидомид и преднизон, или талидомид и преднизон или дексаметазон, които могат да бъдат продължени при началния режим на дозиране за оценка на рисковете и ползите. По време на лечението с мелфалан пациентът трябва да продължи антикоагулантната терапия.

Дозировка

Възрастни

Мултиплен миелом, злокачествен лимфом (Ходжкинов, Неходжкинов лимфом), остра лимфобластна и миелообластна левкемия (ALL и AML), рак на яйчниците и аденокарцином на гърдата във високи дози

Схемата на прилагане е както следва: една доза между 100 и 200 mg/m² телесна повърхност (приблизително 2,5 до 5,0 mg/kg телесно тегло). Дозата може да бъде разделена поравно в 2 или 3 последователни дни. След дози над 140 mg/m² телесна повърхност се изисква автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Злокачествени хематологични заболявания преди аlogenна трансплантация на хемопоеични стволови клетки

Препоръчителната доза е 140 mg/m² като еднократна ежедневна инфузия или 70 mg/m² веднъж дневно в продължение на два последователни дни.

Педиатрична популация

Остра лимфобластна и миелообластна левкемия във високи дози

Схемата на прилагане е както следва: Една доза между 100 и 200 mg/m² телесна повърхност (приблизително 2,5 до 5,0 mg/kg телесно тегло). Дозата може да бъде разделена поравно в 2 или 3 последователни дни. След дози над 140 mg/m² телесна повърхност се изисква автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Детски невробластом

Препоръчителната доза за затвърждаване на отговор, постигнат при конвенционално лечение, е една еднократна доза между 100 mg/m² и 240 mg/m² телесна повърхност (понякога разделена по равно в продължение на 3 последователни дни) заедно с автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки. Инфузията се използва самостоятелно или в комбинация с радиотерапия и/или други цитотоксични лекарствени продукти.

Хематологични заболявания преди аlogenна трансплантация на хемопоеични стволови клетки

Препоръчителната доза е както следва:

- злокачествени хематологични заболявания: 140 mg/m² като еднократна ежедневна инфузия,
- незлокачествени хематологични заболявания: 140 mg/m² като еднократна дневна инфузия или 70 mg/m² веднъж дневно в продължение на два последователни дни.

Специални популации

Старческа възраст

Няма препоръки за дозата за приложение на PHELINUN при пациенти в старческа възраст. Въпреки това при пациенти в старческа възраст се прилагат често конвенционални дози мелфалан.

Опитът при прилагане на високи дози мелфалан при пациенти в старческа възраст е ограничен. Поради това преди прилагане на високи дози мелфалан при пациенти в старческа възраст трябва да се обмисли осигуряване на адекватен статус на работоспособност и функция на органите.

Бъбречно увреждане

Дозировката трябва да се коригира при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Клирънсът на мелфалан, макар и променлив, може да бъде понижен при увредена бъбречна функция.

Високи дози мелфалан с животоспасяващо лечение с хематопоетични стволови клетки се използват успешно дори и при пациенти, зависими от диализа с терминална бъбречна недостатъчност.

При високи интравенозни дози мелфалан (100 до 240 mg/m² телесна повърхност) необходимостта от намаляване на дозата зависи от степента на бъбречно увреждане, от това дали се вливат повторно хематопоетични стволови клетки, както и от терапевтичната необходимост. Инжектиране на мелфалан не трябва да се прилага без животоспасяващо лечение с хематопоетични стволови клетки в дози над 140 mg/m².

Приготвяне на разтвор на PHELINUN

Не използвайте това лекарство, ако забележите видимите белези на нарушаване на качеството на продукта.

PHELINUN трябва да се приготви при температура под 25 °C, чрез реконституиране на изсушения чрез замразяване прах с 40 ml разтворител и трябва незабавно да се разклати енергично до получаване на прозрачен разтвор, без видими частици. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на частици.

Освен ако концентратът се прилага в порта на бързодействащ инфузионен разтвор чрез инжекционен порт, разтворения разтвор трябва да се разреди допълнително преди приложение с подходящ обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, за да се получи крайна концентрация между 0,45 и 4,0 mg/ml.

Концентратът и разтворът на PHELINUN имат ограничена стабилност и трябва да се приготвят непосредствено преди употреба. Максималният период между реконституирането и разреждането в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор и края на инфузията е 1 час 30 минути.

PHELINUN не е съвместим с инфузионни разтвори, съдържащи глюкоза.

Препоръчва се да се използва само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Ако в разтворените или разредените разтвори се появи видимо помътняване или кристализация, препаратът трябва да се изхвърли.

Начин на приложение

PHELINUN е предназначен само за интравенозно приложение.

Може да се наблюдава риск от екстравазация при приложение на PHELINUN чрез периферен интравенозен път. В случай на екстравазация приложението трябва незабавно да се прекъсне и да се използва централен венозен път.

Препоръчва се PHELINUN под формата на концентрат (5 mg/ml) да се инжектира бавно в порта на бързодействащ инфузионен разтвор.

Ако се прилага висока доза PHELINUN със или без трансплантация, се препоръчва приложение под формата на разтвор чрез централен венозен катетър, за да се избегне екстравазация. Ако бавното инжектиране на концентрат (5 mg/ml) в бързодействащ инфузионен разтвор не е подходящо, PHELINUN може да се приложи допълнително разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в „бавнодействащ“ разтвор в инфузионен сак.

Когато се разреди допълнително в инфузионен разтвор, PHELINUN има намалена стабилност и скоростта на разграждане се повишава бързо с повишаване на температурата.

Препоръчва се инфузията да се извършва при температура под 25 °C.

Изхвърляне

Всеки неизползван разтвор след 1,5 часа трябва да се изхвърли в съответствие със стандартните насоки за работа и изхвърляне на цитотоксични лекарствени продукти.
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарствени продукти.