

ANEXO I
RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PHELINUN 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión
PHELINUN 200 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PHELINUN 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de melfalán (en forma de melfalán clorhidrato).

Tras su reconstitución con 10 ml de disolvente, la concentración final de la solución es de 5 mg/ml.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial reconstituido contiene 0,68 mmol (15,63 mg) de sodio, 400 mg de etanol y 6,2 g de propilenglicol.

PHELINUN 200 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 200 mg de melfalán (en forma de melfalán clorhidrato).

Tras la reconstitución con 40 ml de disolvente, la concentración final de la solución es de 5 mg/ml.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial reconstituido contiene 2,72 mmol (62,52 mg) de sodio, 1,6 g de etanol y 24,9 g de propilenglicol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Polvo: pastilla o polvo liofilizado de color blanco o amarillo pálido.

Disolvente: solución líquida transparente e incolora.

El pH de la solución reconstituida oscila entre 6,0 y 7,0 y la osmolalidad es 75 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Las dosis elevadas de PHELINUN usado solo o combinado con otros medicamentos citotóxicos o radiación corporal total, están indicadas para el tratamiento de:

- mieloma múltiple,
- linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, no Hodgkin),
- leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda,
- neuroblastoma infantil,
- cáncer de ovario,
- adenocarcinoma de mama.

PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos está indicado como tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) previo al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH) en procesos hematológicos malignos en adultos.

PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos está indicado como régimen de acondicionamiento antes del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en enfermedades hematológicas en la población pediátrica, como:

- Tratamiento de acondicionamiento mieloablativo (AMA) en caso de enfermedades hematológicas malignas
- Tratamiento AIR en caso de enfermedades hematológicas no malignas.

4.2 Posología y forma de administración

La administración de PHELINUN debe estar supervisada por un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos y tratamientos de acondicionamiento antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Complicaciones tromboembólicas

Debe administrarse profilaxis para la trombosis durante al menos los cinco primeros meses de tratamiento, especialmente a pacientes con mayor riesgo de trombosis. La decisión de adoptar medidas profilácticas contra la trombosis debe adoptarse tras una evaluación exhaustiva de los riesgos subyacentes en cada paciente (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Si se produjesen complicaciones tromboembólicas en el paciente, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar el tratamiento anticoagulante estándar. En cuanto el paciente se estabilice con la terapia anticoagulante y estén controladas las complicaciones del episodio tromboembólico, puede usarse melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona, o puede reiniciarse talidomida y prednisona o dexametasona a la dosis original dependiendo de la evaluación de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante durante el tratamiento con melfalán.

Posología

Adultos

Mieloma múltiple, linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, no Hodgkin), leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda (LLA y LMA), cáncer de ovario y adenocarcinoma de mama a dosis elevadas.

La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m² de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m² de superficie corporal.

Enfermedades hematológicas malignas antes del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

La dosis recomendada es de 140 mg/m² en una perfusión diaria única o 70 mg/m² una vez al día durante dos días seguidos.

Población pediátrica

Leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda a dosis elevadas

La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m² de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m² de superficie corporal.

Neuroblastoma infantil

La dosis recomendada para consolidar una respuesta obtenida con un tratamiento tradicional es una dosis única de 100 mg/m² a 240 mg/m² de superficie corporal (en ocasiones dividida a partes iguales a

lo largo de 3 días consecutivos) junto con el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. La perfusión se usa sola o en combinación con radioterapia u otros medicamentos citotóxicos.

Enfermedades hematológicas antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

La dosis recomendada es la siguiente:

- enfermedades hematológicas malignas: 140 mg/m² en una perfusión diaria única;
- enfermedades hematológicas no malignas: 140 mg/m² en una perfusión diaria única o 70 mg/m² una vez al día durante dos días seguidos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay una dosis recomendada para la administración de PHELINUN a los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada frecuentemente se aplican las dosis tradicionales de melfalán.

La experiencia con el uso de melfalán a dosis elevadas en los pacientes de edad avanzada es limitada. Por tanto, debe prestarse atención a garantizar el estado funcional y la función de los órganos antes de usar melfalán a dosis elevadas en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Debe ajustarse la posología en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

El aclaramiento de melfalán, aunque variable, puede disminuir con la insuficiencia renal.

Se ha usado con éxito melfalán a dosis elevadas con rescate de células progenitoras hematopoyéticas incluso en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal terminal.

Con las dosis intravenosas elevadas de melfalán (100 a 240 mg/m² de superficie corporal), la necesidad de reducir la dosis depende del grado de insuficiencia renal, de si las células progenitoras hematopoyéticas se vuelven a perfundir y de las necesidades terapéuticas. No debe administrarse la inyección de melfalán sin rescate con células hematopoyéticas a dosis mayores de 140 mg/m².

Forma de administración

PHELINUN es para uso intravenoso exclusivamente.

Podría observarse riesgo de extravasación cuando se administra PHELINUN por vía intravenosa periférica. En caso de extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la administración y se debe usar una vía venosa central.

Si se administra PHELINUN a dosis elevadas con o sin trasplante, se recomienda la administración en dilución por una vía venosa central para evitar la extravasación.

Se recomienda inyectar lentamente PHELINUN en concentrado (5 mg/ml) en el puerto de una solución para perfusión de administración rápida.

Si no es apropiada la inyección del concentrado (5 mg/ml) lentamente en una solución para perfusión de administración rápida, PHELINUN puede administrarse más diluido con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) en una solución de “administración lenta” en una bolsa de perfusión. El tiempo total desde la preparación de la solución hasta la finalización de la perfusión no debe superar una hora y 30 minutos. Cuando se diluye más en una solución para perfusión, PHELINUN tiene menor estabilidad y la velocidad de degradación aumenta rápidamente con el aumento de la temperatura.

Se recomienda dejar que la perfusión pase a una temperatura de menos de 25°C.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el producto

La preparación de soluciones citotóxicas inyectables debe realizarse solo por profesionales de la salud cualificados, que conozcan la manipulación de agentes alquilantes, bajo condiciones que garanticen la protección del medio ambiente y la seguridad de los profesionales de la salud.

PHELINUN debe prepararse para uso en una zona de preparación específica. Los profesionales de la salud deben llevar un equipo adecuado, que incluya ropa de manga larga, protección facial, gorros protectores, gafas de seguridad, guantes estériles desechables, campos de protección de la mesa de

trabajo, recipientes y bolsas para la recogida de residuos. Los recipientes rotos deben tratarse con las mismas precauciones y se consideran residuos contaminados. Las excreciones y los vómitos deben manipularse con precaución. Debe advertirse al personal gestante y que eviten manipular PHELINUN. Si PHELINUN entra en contacto con la piel, ésta se debe lavar de manera inmediata y abundantemente con agua y jabón.

En caso de contacto accidental con los ojos o las mucosas, se debe aclarar abundantemente con agua. Debe evitarse la inhalación del producto.

Los restos de medicamento, así como todos los materiales que se hayan usado para la reconstitución y la administración, deben eliminarse conforme a los procedimientos estándar aplicables a los productos citotóxicos, con la debida consideración de los requisitos locales relacionados con la eliminación de residuos peligrosos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (solo respecto al tratamiento previo al TCPH) y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Melfalán puede provocar daños en los tejidos locales. Si se produjese extravasación, no se administrará mediante inyección directa en una vena periférica (ver sección 4.2).

PHELINUN debe usarse con precaución en pacientes que se hayan sometido a radioterapia o quimioterapia reciente en previsión del aumento de la toxicidad en la médula ósea.

La enfermedad veno-oclusiva es una complicación grave que puede producirse durante el tratamiento con melfalán.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa de tres o más ciclos de quimioterapia o trasplante de células progenitoras previo pueden presentar un mayor riesgo (ver sección 4.8).

Seguimiento

Puesto que melfalán es un potente mielosupresor, es fundamental prestar especial atención a la vigilancia del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible de la médula ósea o insuficiencia irreversible de la médula ósea.

La citopenia puede continuar disminuyendo tras la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, al primer signo de una reducción anormalmente grande de los leucocitos o una trombopenia grave se debe interrumpir el tratamiento temporalmente.

Se recomienda garantizar una hidratación adecuada y diuresis forzada de los pacientes y la administración profiláctica de antiinfecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos). Se considerará la administración de productos hemoderivados si es necesario.

Se recomienda vigilar el estado general y renal de los pacientes que reciban dosis altas de PHELINUN.

La incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis se convierte en la toxicidad limitante de la dosis en los pacientes que reciben dosis intravenosas elevadas de PHELINUN en asociación con el trasplante autólogo de médula ósea. El tratamiento previo con ciclofosfamida parece reducir la gravedad de las lesiones gastrointestinales inducidas por dosis elevadas de PHELINUN y debe consultarse la bibliografía para ver más detalles.

Mutagenicidad

Melfalán es mutágeno en animales y se han observado alteraciones cromosómicas en pacientes tratados con el medicamento.

Carcinogenicidad

Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos.

Se ha notificado que el melfalán es leucemogénico (leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos). Ha habido informes de leucemia aguda tras el tratamiento con melfalán para enfermedades como amiloide, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutininas frías y cáncer de ovario.

El riesgo de leucemia debe sopesarse frente al posible beneficio terapéutico al considerar el uso de melfalán, especialmente cuando se usa en combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona, ya que se ha determinado que estas combinaciones aumentan el riesgo de leucemia. Antes, durante y después del tratamiento, el médico tiene que examinar a los pacientes con las pruebas habituales para detectar el cáncer temprano y comenzar un tratamiento si es necesario.

Tumores sólidos

El uso de agentes alquilantes se ha relacionado con el desarrollo de un segundo proceso maligno primario (SPMP). Especialmente cuando se usa melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, en combinación con talidomida y prednisona, se ha relacionado con un aumento de las posibilidades de un SPMP sólido en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Complicaciones tromboembólicas

El uso de melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida o dexametasona se ha relacionado con un aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Especialmente en pacientes con un aumento de los factores de riesgo de trombosis, se deben considerar las medidas profilácticas contra la trombosis (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Insuficiencia renal

Puesto que los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar una notable supresión de la médula ósea, debe vigilarse estrechamente a estos pacientes.

El aclaramiento de melfalán puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal que también presenten supresión medular urémica. Por tanto, puede que sea necesario reducir la dosis y debe controlarse estrechamente a estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de melfalán seguido de un alo-TCPH en niños menores de 2 años con LMA debido a que los datos de seguridad y de supervivencia global (SG) no se han comunicado por separado en esta categoría de edad (ver las secciones 4.8 y 5.1).

No se han establecido la seguridad y la eficacia de melfalán como parte del régimen de acondicionamiento previo al alo-TCPH en niños menores de 2 años con LLA.

No se debe usar melfalán en adolescentes mayores de 12 años con LMA como tratamiento de acondicionamiento seguido de alo-TCPH debido a un aumento de la tasa de mortalidad relacionada con el trasplante (ver sección 5.1).

Etanol

PHELINUN 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Este medicamento contiene 0,4 g de alcohol (etanol) en cada vial de disolvente, que equivale a 42 mg/ml (0,42 % p/v). La cantidad en 10 ml de este medicamento equivale a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino.

PHELINUN 200 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Este medicamento contiene 1,6 g de alcohol (etanol) en cada vial de disolvente, que equivale a 42 mg/ml (0,42 % p/v). La cantidad en 40 ml de este medicamento equivale a 40 ml de cerveza o 17 ml de vino.

En comparación, en un adulto que beba un vaso de vino o 500 ml de cerveza, es probable que la CAS sea aproximadamente 50 mg/100 ml.

La administración conjunta con medicamentos que contengan propilenglicol o etanol puede producir una acumulación de etanol y provocar efectos adversos, especialmente en niños pequeños con capacidad metabólica baja o inmadura.

Adultos

Una dosis de 200 mg/m² de este medicamento administrada a adultos de 70 kg de peso produciría una exposición a 40 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 6,67 mg/100 ml.

No es probable que la cantidad de alcohol de este medicamento tenga algún efecto en adultos.

Niños y adolescentes

Una dosis de 240 mg/m² de este medicamento administrada a un niño de 8 años y 30 kg de peso produciría una exposición a 76,8 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 12,8 mg/100 ml.

Una dosis de 240 mg/m² de este medicamento administrada a un adolescente de 12 años y 40 kg de peso produciría una exposición a 110 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 18,3 mg/100 ml.

Es poco probable que el alcohol de este preparado afecte a niños y adolescentes. Estos efectos pueden incluir somnolencia y cambios de conducta. También puede afectar a su capacidad para concentrarse y participar en actividades físicas.

Se debe tener en cuenta en niños y adolescentes y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Propilenglicol

PHELINUN 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Este medicamento contiene 6,2 g de propilenglicol por cada 10 ml de disolvente, que equivale a 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Este medicamento contiene 24,9 g de propilenglicol por cada 40 ml de disolvente, que equivale a 0,62 g/ml.

La administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa, como el etanol, puede provocar efectos adversos graves en los niños menores de 5 años.

Aunque no se ha demostrado que el propilenglicol cause toxicidad en la reproducción o el desarrollo de animales o humanos, puede llegar al feto y se ha encontrado en la leche. En consecuencia, la administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en período de lactancia debe considerarse caso por caso.

Se requiere vigilancia médica en los pacientes con alteración de la función renal o hepática ya que se han notificado varios efectos adversos atribuidos al propilenglicol, como alteración de la función renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda y alteración de la función renal.

Con dosis elevadas o el uso prolongado de propilenglicol se han comunicado varios efectos adversos, como hiperosmolalidad, acidosis láctica; alteración de la función renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda; cardiotoxicidad (arritmia, hipotensión); trastornos del sistema nervioso central

(depresión, coma, convulsiones); depresión respiratoria, disnea; alteración de la función hepática; reacción hemolítica (hemólisis intravascular) y hemoglobinuria; o fallo multiorgánico.

Los efectos adversos normalmente remiten tras la retirada del propilenglicol y en los casos más graves tras la hemodiálisis.

Se requiere vigilancia médica.

Sodio

PHELINUN 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente «sin sodio».

PHELINUN 200 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Este medicamento contiene 62,52 mg de sodio por vial, que equivale al 3 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ácido nalidíxico

La administración de dosis intravenosas elevadas de PHELINUN junto con ácido nalidíxico en niños ha producido enterocolitis hemorrágica con desenlace mortal.

Busulfán

En la población pediátrica, con el régimen de busulfán-melfalán se ha comunicado que la administración de melfalán menos de 24 horas después de la última administración oral de busulfán puede influir en la aparición de toxicidades.

Ciclosporina

Se ha descrito un deterioro de la función renal en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea con acondicionamiento previo con dosis elevadas de melfalán intravenoso, que posteriormente recibieron ciclosporina para prevenir la enfermedad injerto contra huésped.

Vacunas de virus vivos atenuados

Se ha descrito el riesgo de enfermedad general que puede llevar a un desenlace mortal. Este riesgo es mayor en los pacientes ya inmunodeprimidos por su enfermedad de base. Se usará una vacuna inactivada cuando exista esa vacuna (poliomielitis).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Igual que con todos los tratamientos citotóxicos, los pacientes hombres y mujeres deben usar métodos anticonceptivos fiables durante al menos seis meses después de terminar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de melfalán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo para el ser humano, pero, debido a las propiedades mutágenas y la semejanza estructural del melfalán con compuestos teratógenos conocidos, es posible que el melfalán pueda inducir malformaciones congénitas en la descendencia de los pacientes tratados.

Debe evitarse el uso de melfalán como tratamiento antineoplásico siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. En cada caso, debe evaluarse que el beneficio del tratamiento supere al posible riesgo para el feto.

El TCPH está contraindicado en las mujeres embarazadas. Por tanto, el melfalán está contraindicado durante el embarazo para esta indicación (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si el melfalán o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana: Debido a sus propiedades mutágenas, el melfalán está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

El melfalán produce supresión de la función ovárica en las mujeres pre-menopáusicas, produciendo amenorrea en un importante número de pacientes.

Hay pruebas de estudios en animales de que melfalán puede producir un efecto adverso en la espermatogénesis (ver sección 5.3). Por tanto, es posible que el melfalán pueda provocar esterilidad temporal o permanente en pacientes varones. Se aconseja la criopreservación del semen antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de melfalán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Es probable que ciertas reacciones adversas del melfalán, como las náuseas y los vómitos, puedan afectar a esta capacidad. Este medicamento también contiene alcohol, que es probable que afecte a niños y adolescentes (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron toxicidades hematológicas y gastrointestinales y trastornos del sistema inmunológico, considerándose estas consecuencias esperadas de la supresión. Se comunicaron infecciones, enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y grave como las principales causas de morbilidad y mortalidad en el contexto del alo-TCPH. También se notificaron con frecuencia insuficiencia de la médula ósea, estomatitis, inflamación de la mucosa, hemorragia gastrointestinal, diarrea, náuseas, vómitos, amenorrea, trastornos ováricos y menopausia prematura.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) descritas en esta sección se identificaron a partir de la información incluida en otros productos que contienen melfalán, búsquedas en la bibliografía publicada y la base de datos europea EudraVigilance relativa al uso de melfalán como parte de regímenes combinados para el contexto de alo-TCPH. Con la excepción del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica identificadas en un solo paciente, las RAM comunicadas en al menos dos pacientes se han recogido en la tabla siguiente.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección
	Poco frecuentes	Shock séptico
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Proceso maligno primario secundario, leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Mielosupresión que produce neutropenia, trombopenia y anemia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
	Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica
	Raras	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Enfermedad injerto contra huésped aguda, enfermedad injerto contra huésped crónica
	Raras	Hipersensibilidad (urticaria, edema, erupción cutánea y shock anafiláctico)
	Desconocidas	Linfocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal
Trastornos cardíacos	Raras	Parada cardíaca
	Desconocidas	Insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, derrame pericárdico
Trastornos vasculares	Desconocidas	Hemorragia, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, síndrome de neumonía idiopática, hemorragia pulmonar, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonitis
	Desconocidas	Hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad, enfermedad veno-oclusiva hepática
	Raras	Anomalías en las pruebas de función hepática, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia después de dosis elevadas
	Frecuentes	Alopecia después de dosis normales
	Poco frecuentes	Erupción maculopapular, alopecia
	Raras	Prurito
	Desconocidas	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Lesión renal aguda, insuficiencia renal
	Desconocidas	Cistitis hemorrágica, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Amenorrea, insuficiencia ovárica, trastorno ovárico, menopausia prematura, azoospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Inflamación de la mucosa, síndrome de fallo multiorgánico, pirexia
	Poco frecuentes	Sensación de calor, parestesia
Exploraciones complementarias	Desconocidas	Aumento de la creatinina en sangre

Descripción de algunas reacciones adversas

Las infecciones y la EICH, aunque no relacionadas directamente con melfalán, fueron las causas principales de morbilidad y mortalidad, especialmente en el contexto del trasplante alogénico.

Infecciones e infestaciones

Todos los pacientes de la población diana presentan riesgo de infecciones debido a su estado inmunodeprimido. La mielosupresión y los efectos inmunodepresores inducidos por melfalán pueden favorecer el desarrollo de infecciones que pueden tener un desenlace mortal en las manifestaciones más graves. Puede resultar de utilidad la adopción de medidas profilácticas como la administración de anti-infecciosos.

Enfermedad injerto contra huésped

La EICH es una complicación muy frecuente en el contexto del TCPH alogénico. Hasta el 60 % de los pacientes sufren EICH aguda y/o crónica. La gravedad de la EICH puede oscilar entre leve y mortal en las manifestaciones más graves de la enfermedad.

La aparición de EICH puede evitarse usando terapia inmunosupresora tras el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como profilaxis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Basándose en los informes de seguridad encontrados en la bibliografía, la población pediátrica parece más sensible a sufrir complicaciones respiratorias que los adultos. Especialmente, se comunicaron complicaciones respiratorias mortales mayores en lactantes menores de dos años que en niños y adolescentes.

Trastornos gastrointestinales

Sobre la base de los informes de seguridad encontrados en la bibliografía, la población pediátrica parece más propensa a sufrir complicaciones gastrointestinales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas mediante el sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Los efectos gastrointestinales, como náuseas y vómitos, son los signos más probables de sobredosis intravenosa aguda. También puede producirse daño en la mucosa gastrointestinal. Se ha comunicado diarrea, en ocasiones hemorrágica, tras sobredosis intravenosa. El principal efecto tóxico es la supresión de la médula ósea, que produce anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Tratamiento

No existe un antídoto específico. Debe vigilarse de cerca el hemograma durante al menos cuatro semanas después de la sobredosis hasta que haya signos de recuperación.

El tratamiento debe ser sintomático: transfusión de sangre, antibioterapia, factores de crecimiento hematopoyético, si es necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos inmunomoduladores, antineoplásicos, agentes alquilantes, análogos de la mostaza nitrogenada, Código ATC: L01AA03.

Mecanismo de acción

El melfalán es un agente alquilante bifuncional que evita la separación y replicación del ADN. La formación de intermedios de carbonio de cada uno de los dos grupos bis-2-cloroetilo y permite la alquilación mediante uniones covalentes con el 7-nitrógeno de guanina en el ADN, entrecruzando las dos hebras de ADN y evitando así la replicación celular.

Seguridad y eficacia clínicas

La documentación de la seguridad y la eficacia de PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos procede de la revisión bibliográfica. En total, los estudios notifican los resultados de eficacia de 3096 pacientes, 607 de los cuales eran de estudios que notifican resultados solo de la población pediátrica (menores de 18 años). Los criterios de valoración de estos estudios fueron la supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia libre de episodios (SLEp) y mortalidad sin recidiva (MSR). A continuación se resumen los resultados de los estudios clínicos publicados que apoyan la eficacia de melfalán divididos entre población adulta y pediátrica.

Adultos

Baron y cols., 2015

Este estudio retrospectivo, realizado por el Grupo de trabajo de leucemia aguda del Grupo europeo para el trasplante de sangre y de médula ósea, comparaba los resultados de una cohorte de 394 pacientes con LMA que recibieron un TCPH de un hermano después de fludarabina-busulfán (n=218) o fludarabina-melfalán (n=176). La dosis de busulfán osciló entre 7,1 y 8,9 mg/kg [oral] o entre 6,0 y 6,9 mg/kg [intravenosa]; la dosis de melfalán osciló entre 130 y 150 mg/m². Ambas se consideran AIR.

Hubo una reducción estadísticamente significativa del riesgo de recidiva a los dos años con fludarabina-melfalán (FM) frente a fludarabina-busulfán (FB) en pacientes con LMA (FM 20 %, FB 30 %; p=0,007) que se confirmó en un análisis de múltiples variables (HR 0,5, IC del 95 % 0,3-0,8, p=0,01).

Kawamura y cols., 2017

Este estudio retrospectivo realizado en Japón comparaba los resultados del trasplante de pacientes mayores de 50 años o con LMA, LLA o SMD tras fludarabina con melfalán (140 mg/m² i.v.) (FM, n=423), fludarabina con dosis intermedias de busulfán (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n=463) y fludarabina con dosis mayores de busulfán (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n=721). FM y FB2 se consideran regímenes de AIR y FB4 se considera un régimen AMA. Hubo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de recidiva a 3 años con fludarabina-melfalán frente a fludarabina-busulfán a dosis intermedias (FB2) en pacientes con LMA/LLA/SMD (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; p=0,0027), confirmados en un análisis de variables múltiples (HR 0,56, IC del 95 % 0,42-0,74, p<0,001).

Eom y cols., 2013

Este estudio de casos y controles realizado en Corea del Sur en pacientes de alto riesgo de LLA en primera o segunda remisión completa comparaba los resultados tras AIR (melfalán 140 mg/m² y fludarabina 150 mg/m²; n=60) o AMA (TBI 13,2 Gy + ciclofosfamida 20 mg/kg; n=120) alo-TCPH. La tasa de SG a los 5 años con fludarabina-melfalán fue del 54,5 %. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en la tasa de SG a 5 años con fludarabina-melfalán frente a TBI-ciclofosfamida en pacientes de alto riesgo de LLA, pese a que los pacientes con AIR eran mayores o tenían más enfermedades concomitantes y, por tanto, no cumplían los requisitos para el acondicionamiento mieloablativo.

Población pediátrica

Enfermedades hematológicas malignas

Tres estudios retrospectivos mostraron la seguridad y la eficacia de PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos antes del TCPH alogénico en la población pediátrica con enfermedades hematológicas malignas, como LMA y SMD.

Lucchini y cols. 2017

Este estudio retrospectivo, realizado por el Grupo de trabajo de leucemia aguda del Grupo europeo de trasplante de sangre y de médula comparaba los resultados de niños > 2 a <18 años sometidos a un primer TCPH alogénico de un hermano compatible o un donante no relacionado por LMA en RC1 tras busulfán-ciclofosfamida-melfalán (140 mg/m²) (n=133), busulfán-ciclofosfamida (n=389) o TBI-ciclofosfamida (n=109). Todos se consideran AMA.

Hubo una reducción estadísticamente significativa en la tasa de recidiva a 5 años con busulfán-ciclofosfamida-melfalán (BuCiMel) frente a TBI-ciclofosfamida (TBiCi) y busulfán-ciclofosfamida (BuCi): (BuCiMel 14,7 %, TBiCi 30 %, BuCi 31,5 %; p<0,01) confirmada en un análisis de variables múltiples (OR 0,44, IC del 95 % 0,25-0,80; p<0,01).

La tasa de SG y la tasa de MSR a 5 años con el régimen BuCiMel fueron del 76,6 % y del 10,8 %, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a tasa de SG o MSR a 5 años en un análisis de múltiples variables.

Locatelli y cols., 2015

Este estudio retrospectivo, realizado por el grupo AIEOP, analizó los resultados de 143 niños, incluidos 39 pacientes de 0-1 años de edad y 17 de 1-2 años sometidos a un alo-TCPH para lograr una remisión de consolidación tras lograr una RC1 en LMA. El régimen de acondicionamiento consistió en busulfán, ciclofosfamida y melfalán (140 mg/m²).

En un análisis de subgrupos de diferentes categorías de edad (<1 año, 1-2 años, 2-10 años, >10 años) no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad a 8 años. No se comunicó el análisis de la asociación de la edad con los criterios de valoración de SG y mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT).

Strahm y cols., 2011

Este estudio retrospectivo, realizado por el grupo de trabajo europeo de SMD en niños, analizó a 97 niños con SMD tratados con un alo-TCPH tras la inducción con BuCiMel (melfalán 140 mg/m² a dosis únicas). La tasa de SG fue del 63 %, la tasa de SLEp del 59 % y la tasa de recidiva del 21 % a los 5 años

El estudio de Lucchini y cols., 2017 no incluyó niños menores de dos años y el estudio de Locatelli y cols., 2015 no comunicó la SG datos de seguridad y MRT por separado para esta categoría de edad. Además, en el estudio de Sauer y cols., 2019, que evaluaba el régimen de BuCiMel en niños con LMA, la MRT estaba relacionada con la edad, con una tasa del 9 % en niños menores de 12 años y del 31 % en niños mayores y adolescentes. Por tanto, no se han establecido la seguridad y la eficacia en niños <2 años con LMA y no debe usarse melfalán en niños >12 años con LMA (ver sección 4.4).

Enfermedades hematológicas no malignas

Diez estudios evaluaron la seguridad y la eficacia de PHELINUN en combinación con otros medicamentos citotóxicos antes del TCPH alogénico en un total de 504 pacientes, incluida la población pediátrica (intervalo de edad 2 meses – 18 años) con enfermedades hematológicas no malignas, como talasemia, anemia de células falciformes, linfocitosis hemofagocítica (LHH) y enfermedad proliferativa ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada e inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), trastornos de insuficiencia medular con anemia no Fanconi y trastornos metabólicos.

En la mayoría de los estudios se utilizó un régimen de AIR con alemtuzumab, fludarabina y melfalán 140 mg/m². El mayor estudio fue realizado por Marsh y cols. 2015.

Marsh y cols. 2015

En este estudio retrospectivo en alo-TCPH en enfermedades hematológicas no malignas, 210 niños recibieron un régimen de AIR con alemtuzumab, fludarabina, y melfalán 140 mg/m². La SG notificada

a 1 año fue del 78 % y a 3 años del 69 %. La SLEp a tres años fue del 84 % en los pacientes sometidos a trasplante con un donante emparentado que sea HLA compatible en comparación con el 64 %, 57 % y el 14 % en los pacientes sometidos a trasplante de un donante no emparentado compatible, un donante con 1 alelo no compatible, o un donante con 2 alelos no compatibles ($P < ,001$). El 5 % de los pacientes requirieron trasplante debido a pérdida del injerto.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de melfalán oral es muy variable con respecto al tiempo hasta la primera aparición del medicamento en el plasma y la concentración plasmática máxima.

En estudios sobre la biodisponibilidad absoluta de melfalán, la biodisponibilidad absoluta media osciló entre el 56 y el 85 %.

La administración intravenosa puede usarse para evitar la variabilidad en la absorción asociada con el tratamiento mieloablatoivo.

Distribución

El melfalán se distribuye en la mayor parte de los tejidos del organismo. Se une moderadamente a las proteínas plasmáticas, con una unión del 69 % al 78 %. Hay pruebas de que la unión a proteínas es lineal en el intervalo de concentraciones plasmáticas que normalmente se logran en un tratamiento con dosis estándar, pero de que la unión puede llegar a ser proporcional a la concentración a las concentraciones observadas con el tratamiento a dosis elevadas. La albúmina sérica es la principal proteína de fijación, que representa entre el 55 y el 60 % de la unión y el 20 % se une a la α 1-glicoproteína ácida. Además, los estudios de unión a melfalán han mostrado la existencia de un componente irreversible atribuible a la reacción de alquilación con las proteínas plasmáticas.

En 28 pacientes con diversos procesos malignos que recibieron dosis entre 70 y 200 mg/m² de superficie corporal en una perfusión de 2 a 20 min, los volúmenes medios de distribución en estado estacionario y el compartimento central fueron, respectivamente, $40,2 \pm 18,3$ litros y $18,2 \pm 11,7$ litros.

El melfalán muestra una penetración limitada de la barrera hematoencefálica. Varios investigadores han tomado muestras de líquido cefalorraquídeo y no observaron medicamento cuantificable. Se observaron bajas concentraciones de líquido cefalorraquídeo (~10 % del plasma) en un estudio con dosis elevadas en niños.

Biotransformación

La hidrólisis química del melfalán a monohidroxi melfalán y dihidroxi melfalán es la vía metabólica más importante en humanos. Estos metabolitos son inactivos.

Los datos *in vivo* e *in vitro* indican que la degradación espontánea más que el metabolismo enzimático es el principal factor determinante de la semivida del medicamento en el hombre.

Eliminación

En 15 niños y 11 adultos que recibieron dosis intravenosas elevadas de melfalán (140 mg/m² de superficie corporal) con diuresis forzada, se observó que las semividas iniciales y terminales medias eran de $6,5 \pm 3,6$ min y $41,4 \pm 16,5$ min, respectivamente. Se registraron semividas iniciales y terminales medias de $8,8 \pm 6,6$ min y $73,1 \pm 45,9$ min, respectivamente, en 28 pacientes con diversos procesos malignos que recibieron dosis entre 70 y 200 mg/m² de superficie corporal en una perfusión de 2 a 20 minutos. El aclaramiento medio fue de $564,6 \pm 159,1$ ml/min.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El aclaramiento de melfalán puede disminuir en la insuficiencia renal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No se ha observado una relación entre la edad y el aclaramiento de melfalán o la semivida de eliminación terminal de melfalán (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad

El melfalán fue mutágeno en *Salmonella typhimurium*. El melfalán produjo alteraciones cromosómicas *in vitro* (células de mamífero) e *in vivo* (roedores).

En las secciones 4.4 y 4.6 se presenta información clínica sobre la posible toxicidad de melfalán.

Carcinogenicidad

Se ha comunicado que melfalán, en común con otros agentes alquilantes, es leucogénico. Ha habido informes de leucemia aguda tras el tratamiento con melfalán para enfermedades como amiloide, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutininas frías y cáncer de ovario.

Debe sopesarse el posible beneficio terapéutico frente al riesgo al considerar el uso de melfalán.

Toxicidad para la reproducción y fertilidad

El melfalán fue teratógeno en ratas tras la exposición a dosis únicas en estudios de toxicidad reproductiva. En estudios de toxicidad reproductiva con dosis repetidas, el melfalán fue tóxico y provocó malformaciones congénitas.

Una dosis única de melfalán en ratones macho provocó citotoxicidad y alteraciones cromosómicas en los espermatozoides. En ratones hembra se observó una reducción del número de crías de la camada. Tras la recuperación, el número de crías por camada también se redujo con el tiempo, lo que se relacionó con una reducción del número de folículos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Ácido clorhídrico (ajuste del pH)

Povidona

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

Propilenglicol

Etanol

Citrato de sodio

6.2 Incompatibilidades

PHELINUN no es compatible con soluciones para perfusión que contengan glucosa.

Solo se recomienda el uso de una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

PHELINUN 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Vial sin abrir

Tres años.

PHELINUN 200 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Vial sin abrir

Tres años.

Tras la reconstitución y la dilución

Tras la reconstitución y la dilución, se ha demostrado la estabilidad química y física durante una hora y 30 minutos a 25 °C. Por tanto, el tiempo total desde la reconstitución y la dilución hasta terminar la perfusión no debe superar una hora y 30 minutos.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato después de la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de uso y las condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida no se debe refrigerar ya que esto causará precipitación.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No refrigerar.

Conservar los viales en el embalaje exterior con el objetivo de protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo

Vial de vidrio de tipo I cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo recubierto y sellado con un tapón de aluminio de tipo flip-off.

Disolvente

Vial de vidrio de tipo I cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo recubierto y sellado con un cierre de aluminio de tipo flip-off.

Tamaño de envase: un vial que contiene 50 mg o 200 mg de melfalán y un vial que contiene 10 ml o 40 ml de disolvente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la solución de PHELINUN

El polvo se debe reconstituir inmediatamente después de abrir el vial.

PHELINUN debe prepararse a una temperatura de menos de 25 °C, reconstituyendo el polvo liofilizado con 10 ml o 40 ml de disolvente y agitando enérgicamente de manera inmediata hasta obtener una solución transparente, sin partículas visibles. Solo debe utilizarse una solución transparente y que no contenga partículas.

Salvo que el concentrado se administre en una solución para perfusión de administración rápida a través de un puerto de inyección, la solución reconstituida debe diluirse más antes de su administración, con un volumen adecuado de una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración final entre 0,45 y 4,0 mg/ml.

El concentrado y la solución de PHELINUN tienen una estabilidad limitada y deben prepararse inmediatamente antes de su uso.

El tiempo máximo entre la reconstitución y la dilución de la solución en una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y el final de la perfusión es una hora y 30 minutos.

Manipulación y eliminación

Deben seguirse los procedimientos para la manipulación y eliminación seguras de antineoplásicos por profesionales de la salud o personal médico y cumplir las actuales recomendaciones para medicamentos citotóxicos (ver sección 4.2).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italia
Telf.: + 39 0240700445
correo electrónico: adienne@adienne.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/noviembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos:
- cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PHELINUN 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión
melfalán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 50 mg de melfalán (en forma de melfalán clorhidrato).
Tras su reconstitución con 10 ml de disolvente, la concentración final de la solución es de 5 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Polvo: ácido clorhídrico y povidona

Disolvente: agua para preparaciones inyectables, propilenglicol, etanol y citrato sódico. Consulte información adicional en el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Un vial de polvo, 50 mg
Un vial de 10 ml de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso intravenoso tras la reconstitución y dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la reconstitución/dilución: el producto debe usarse inmediatamente.
Consulte información adicional en el prospecto.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No refrigerar.

Conservar los viales en el embalaje exterior con el objetivo de protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1487/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial de polvo

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

PHELINUN 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

melfalán

Uso intravenoso tras la reconstitución y dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg

6. OTROS

Citotóxico

ADIENNE S.r.l. S.U.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial de disolvente

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para PHELINUN 50 mg

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Solo para disolver

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 ml

6. OTROS

ADIENNE S.r.l. S.U.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PHELINUN 200 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión
melfalán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 200 mg de melfalán (en forma de melfalán clorhidrato).
Tras la reconstitución con 40 ml de disolvente, la concentración final de la solución es 5 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Polvo: ácido clorhídrico y povidona

Disolvente: agua para preparaciones inyectables, propilenglicol, etanol y citrato sódico. Consulte información adicional en el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Un vial de polvo, 200 mg
Un vial de 40 ml de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso intravenoso tras la reconstitución y dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la reconstitución/dilución: el producto debe usarse inmediatamente.
Consulte información adicional en el prospecto.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No refrigerar.

Conservar los viales en el embalaje exterior con el objetivo de protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1487/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Vial de polvo

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PHELINUN 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

melfalán

Uso intravenoso tras la reconstitución y dilución.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 200 mg de melfalán (en forma de melfalán clorhidrato).

Tras la reconstitución con 40 ml de disolvente, la concentración final de la solución es de 5 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido clorhídrico y povidona. Consulte información adicional en el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial de polvo, 200 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso intravenoso tras la reconstitución y dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la reconstitución/dilución: el producto debe usarse inmediatamente.

Consulte información adicional en el prospecto.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No refrigerar.

Conservar el vial en el embalaje exterior con el objetivo de protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1487/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial de disolvente

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para PHELINUN 200 mg

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Solo para disolver.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

40 ml

6. OTROS

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

PHELINUN 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión melfalán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es PHELINUN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar PHELINUN
3. Cómo usar PHELINUN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PHELINUN
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es PHELINUN y para qué se utiliza

PHELINUN contiene el principio activo denominado melfalán, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados citotóxicos (también llamados quimioterapia) y actúa reduciendo el número de algunas células.

PHELINUN puede usarse solo o en combinación con otros medicamentos o con radiación corporal total para el tratamiento de:

- distintos tipos de cáncer de médula osea: mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda (también llamada leucemia linfocítica aguda, LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA)
- linfoma maligno (linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin), cáncer que afecta a algunos tipos de células sanguíneas denominadas linfocitos (células que luchan contra las infecciones)
- neuroblastoma, un tipo de cáncer que crece a partir de células nerviosas anómalas en el organismo
- cáncer de ovario avanzado
- cáncer de mama avanzado

PHELINUN se usa también, en combinación con otros medicamentos citotóxicos, como medicamento de preparación antes del trasplante de células progenitoras para tratar el cáncer de la sangre en adultos y las enfermedades oncológicas y no oncológicas de la sangre en la población pediátrica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar PHELINUN

Si tiene alguna duda, no dude en consultar a su médico.

No use PHELINUN

- si es alérgico al melfalán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está embarazada (solo respecto al tratamiento previo al trasplante de células progenitoras en sangre) o en período de lactancia.

Advertencias y precauciones

Si va a recibir tratamiento con melfalán, se realizará una minuciosa vigilancia de la sangre ya que este medicamento es un potente citotóxico que produce una profunda reducción de las células sanguíneas.

Consulte a su médico antes de empezar a usar melfalán en cualquiera de las siguientes situaciones:

- si ha recibido recientemente radioterapia o medicamentos contra el cáncer ya que con frecuencia reducen los niveles de células sanguíneas;
- si presenta signos de una infección (fiebre, escalofríos, etc.). En el caso de tratamiento con melfalán, su médico podrá prescribirle medicamentos como antibióticos, antifúngicos o antivíricos para prevenir las infecciones. Su médico también podrá valorar administrarle productos derivados de la sangre (por ejemplo, glóbulos rojos y plaquetas);
- si va a recibir una vacuna o se le ha vacunado recientemente. Esto se debe a que algunas vacunas de virus vivos atenuados (como la polio, sarampión, rubeola y paperas) pueden producirle una infección mientras está recibiendo tratamiento con melfalán;
- si ha sufrido problemas renales o insuficiencia renal (sus riñones no funcionan bien del todo). En este caso, debe reducirse la dosis de PHELINUN;
- si alguna vez ha tenido un coágulo de sangre en una vena (trombosis). El uso de melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida o dexametasona puede aumentar el riesgo de sufrir coágulos de sangre. Su médico puede decidir administrarle medicación para evitar que esto ocurra.

Se recomienda una hidratación adecuada y diuresis forzada (administración de un gran volumen de líquidos en la vena mediante goteo) cuando se le administre melfalán.

Niños y adolescentes

Los niños y los adolescentes tienen más probabilidades de sufrir complicaciones respiratorias y gastrointestinales graves. Informe enseguida a su médico o al personal de enfermería si se producen alteraciones respiratorias o gastrointestinales.

El melfalán no debe usarse como medicamento de preparación antes del trasplante de células progenitoras de la sangre en adolescentes de más de 12 años con leucemia mieloide aguda.

No se han establecido la seguridad y la eficacia del uso de melfalán como medicamento de preparación antes del trasplante de células progenitoras de la sangre en niños menores de dos años para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda.

Otros medicamentos y PHELINUN

Informe a su médico o al personal de enfermería si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

En particular, informe a su médico o al personal de enfermería si está tomando alguno de los siguientes:

- otros medicamentos citotóxicos (quimioterapia)
- vacunas o se ha vacunado recientemente (ver advertencias y precauciones) debido a una posible enfermedad general que puede llevar a un desenlace mortal
- ácido nalidíxico (antibiótico que se usa para tratar las infecciones urinarias). Puede provocar enterocolitis hemorrágica con un desenlace mortal en niños cuando se administra junto con melfalán
- busulfán (usado para tratar cierto tipo de cáncer). En niños, se ha comunicado que la administración de melfalán menos de 24 horas después de la última administración oral de busulfán puede influir en la aparición de toxicidades.

Se han comunicado casos de deterioro de la función renal al usar ciclosporina para prevenir la enfermedad injerto frente a huésped tras el trasplante de células progenitoras de sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

El trasplante de células progenitoras sanguíneas está contraindicado en embarazadas. Para las otras indicaciones, no se recomienda el tratamiento con melfalán durante el embarazo porque puede provocar daños permanentes en el feto.

Si ya está embarazada, es importante que hable con su médico antes de recibir melfalán. Usted y su médico tendrán que sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento con melfalán para usted y su hijo.

Debe adoptar medidas anticonceptivas adecuadas para evitar el embarazo mientras usted o su pareja estén tomando melfalán y en los 6 meses siguientes.

Lactancia

No se sabe si melfalán se excreta en la leche materna. No amamante a su hijo durante el tratamiento con PHELINUN.

Fertilidad

Melfalán puede afectar a los ovarios o los espermatozoides, provocando infertilidad (incapacidad para tener hijos).

En mujeres, puede cesar la ovulación y, en consecuencia, la menstruación (amenorrea). En hombres, sobre la base de las observaciones de estudios en animales, puede haber ausencia o baja cantidad de espermatozoides viables. Por tanto, se aconseja a los hombres que acudan a una consulta de conservación de espermatozoides antes del tratamiento.

Anticonceptivos para hombres y para mujeres

Se recomienda que los hombres y mujeres que estén recibiendo melfalán usen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 6 semanas después.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede provocar náuseas y vómitos, lo que puede reducir su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Este medicamento también contiene alcohol, que es probable que afecte a niños y adolescentes (ver más información a continuación).

PHELINUN contiene etanol (alcohol)

Este medicamento contiene 0.4 g de alcohol (etanol) en cada vial de disolvente, que equivale a 42 mg/ml (0,42% p/v). La cantidad de este medicamento en el vial de disolvente equivale a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino.

Adultos

No es probable que la cantidad de alcohol de este medicamento tenga algún efecto en adultos.

La cantidad de alcohol presente en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está usando cualquier otro medicamento.

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Véase también la información anterior sobre el embarazo.

Si es adicto al alcohol, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Niños y adolescentes

Es poco probable que el alcohol de este preparado afecte a niños y adolescentes. Estos efectos pueden incluir somnolencia y cambios de conducta. También puede afectar a su capacidad para concentrarse y participar en actividades físicas. Si tiene epilepsia o problemas hepáticos, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

La cantidad de alcohol presente en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está usando cualquier otro medicamento.

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Véase también la información anterior sobre el embarazo.

Si es adicto al alcohol, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

PHELINUN contiene propilenglicol

Este medicamento contiene 6,2 g de propilenglicol por cada 10 ml de disolvente, que equivale a 0,62 g/ml.

Si su hijo es menor de 5 años, consulte a su médico o farmacéutico antes de darle este medicamento, especialmente si usa otros medicamentos que contengan propilenglicol o alcohol.

Si está embarazada o en período de lactancia, no tome este medicamento salvo que se lo recomiende su médico. Véase también la información anterior sobre el embarazo.

Si sufre alguna enfermedad del hígado o del riñón, no tome este medicamento salvo que se lo recomiende su médico. Su médico puede realizarle pruebas adicionales mientras esté usando este medicamento.

El propilenglicol de este medicamento puede tener los mismos efectos que beber alcohol y aumenta la posibilidad de efectos secundarios.

Use este medicamento solo si se lo recomienda un médico. Su médico puede realizarle pruebas adicionales mientras esté usando este medicamento.

PHELINUN contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente «sin sodio».

3. Cómo usar PHELINUN

PHELINUN siempre se lo administrará un profesional sanitario con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer o trasplante de células progenitoras.

Su médico calculará la dosis de PHELINUN según su superficie corporal o peso y su enfermedad y cómo estén funcionando sus riñones.

Cuando se usa PHELINUN como tratamiento antes del trasplante de células progenitoras sanguíneas, siempre se administra en combinación con otros medicamentos.

Uso en adultos

La dosis recomendada oscila entre 100 y 200 mg/m² de superficie corporal. La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos.

Uso en la población pediátrica

La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 240 mg/m² de superficie corporal. La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos.

Uso en pacientes con una reducción del funcionamiento renal

La dosis normalmente es menor, dependiendo de la gravedad del problema renal.

Administración

PHELINUN se administrará mediante perfusión (goteo) en una vena.

Si accidentalmente se perfunde PHELINUN fuera de la vena al tejido circundante o se sale de la vena al tejido circundante, se debe interrumpir inmediatamente la administración de PHELINUN, ya que puede causar un daño grave en los tejidos. Esto normalmente provoca dolor, como escozor y ardor. Si

los pacientes no pueden expresar que están sufriendo dolor, debe observarse si hay otros signos, como enrojecimiento e inflamación en el punto de inyección.

Si recibe más PHELINUN del que debe

Si cree que ha recibido demasiado o se ha olvidado una dosis, hable con su médico o el personal de enfermería.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto de inmediato con su médico, farmacéutico o personal de enfermería si sufre alguno de los efectos secundarios siguientes.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Enfermedad injerto contra huésped tras trasplante de células progenitoras sanguíneas (cuando las células trasplantadas atacan a su organismo, y esto es potencialmente mortal)
- Reducción de las células y plaquetas circulantes en sangre, que puede producir anemia (reducción del recuento de glóbulos rojos), hemorragias anómalas, hematomas
- Alopecia (caída del pelo) - para dosis elevadas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Infección en ocasiones grave y potencialmente mortal
- Hemorragia gastrointestinal
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Inflamación en la boca y alrededor de ella (estomatitis)
- Alteración de la función de dos o más sistemas orgánicos que puede provocar molestias y ser potencialmente mortal
- Fiebre, escalofríos
- Ausencia de ciclos menstruales (amenorrea)
- Trastornos en la función reproductora femenina, que pueden provocar alteración de la función del ovario y menopausia prematura
- En hombres: ausencia de espermatozoides en el semen (azoospermia)
- Alopecia (caída del pelo) - para dosis normales

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Shock séptico
- Avance, recidiva o recurrencia del cáncer, aparición de un nuevo cáncer
- Leucemia, síndrome mielodisplásico (cierto tipo de cáncer de la sangre)
- Trastornos respiratorios: insuficiencia respiratoria, dificultad para respirar (síndrome de dificultad respiratoria aguda), inflamación pulmonar (neumonitis, síndrome de neumonía idiopática), engrosamiento de los tejidos en los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar), hemorragia pulmonar
- Formación de coágulos de sangre en los pequeños vasos sanguíneos por todo el organismo, dañando el cerebro, los riñones y el corazón
- Hemorragia cerebral
- Trastornos hepáticos: lesión tóxica en el hígado, que bloquea una vena hepática
- Trastorno cutáneo: enrojecimiento de la piel con pequeños bultos confluentes (eritema maculopapular)
- Daño en los riñones (lesión renal aguda, síndrome nefrótico), reducción de la función renal

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Reacción alérgica grave y en ocasiones mortal; los signos pueden incluir urticaria, edema, erupciones cutáneas, pérdida de conocimiento, dificultad para respirar, presión arterial baja, insuficiencia cardíaca y muerte
- Colapso (debido a parada cardíaca)
- Prurito
- Problemas hepáticos que pueden aparecer en los análisis de sangre o causar ictericia (amarilleamiento del blanco de los ojos y de la piel)
- Enfermedad en la que los glóbulos rojos se descomponen prematuramente - puede hacer que se sienta muy cansado, sin aliento y mareado y puede causar dolor de cabeza o que la piel o los ojos se pongan amarillos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Trastornos cardiovasculares: cambios y alteraciones en la capacidad de bombeo del corazón, que provoca retención de líquidos, dificultades para respirar, sensación de cansancio (insuficiencia cardíaca, miocardiopatía) e inflamación alrededor del corazón (derrame pericárdico)
- Aumento de la presión arterial en las arterias pulmonares
- Inflamación de la vejiga con sangre en orina
- Complicaciones inflamatorias e inmunológicas graves (linfocitosis hemofagocítica)
- Daño grave en la piel (p.ej, lesiones, bullosas, formación de escamas, en casos graves descamación) que puede afectar a toda la superficie corporal y ser potencialmente mortal (síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)
- Aumento de la creatinina en sangre
- Hemorragia
- Formación de coágulos de sangre en una vena profunda, especialmente en las piernas (trombosis venosa profunda) y cierre de la arteria pulmonar (embolismo pulmonar)

Los pacientes con enfermedades hematológicas graves pueden sentir calor o sensación de hormigueo.

Los niños y los adolescentes tienen más probabilidades de sufrir complicaciones respiratorias y gastrointestinales graves.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente mediante el sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de PHELINUN

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No refrigerar.

Conservar los viales en el embalaje exterior con el objetivo de protegerlos de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de PHELINUN

- El principio activo es melfalán. Un vial de polvo contiene 50 mg de melfalán (en forma de melfalán clorhidrato). Tras su reconstitución con 10 ml de disolvente, la concentración final de la solución es de 5 mg/ml de melfalán.
- Los demás componentes son:
 - Polvo: ácido clorhídrico y povidona
 - Disolvente: agua para preparaciones inyectables, propilenglicol, etanol y citrato sódico (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

PHELINUN es un polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

El polvo se presenta en un vial de vidrio transparente con un polvo o pastilla de color blanco o amarillo pálido. El disolvente es una solución transparente incolora suministrado en un vial de vidrio transparente.

Cada caja de PHELINUN contiene: un vial con 50 mg de polvo (melfalán) y un vial con 10 ml de disolvente.

Titular de la autorización de comercialización

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italia
Telf.: +39 0240700445
correo electrónico: adienne@adienne.com

Responsable de la fabricación

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

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

PHELINUN 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Igual que con todas las quimioterapias a dosis elevadas, la preparación y la manipulación de este producto requiere una serie de precauciones para garantizar la protección de los profesionales de la salud y de su entorno, teniendo en cuenta las condiciones de seguridad que requiere el paciente.

Además de las precauciones habituales para mantener la esterilidad de las preparaciones inyectables, es necesario:

- llevar ropas de manga larga y puños apretados para evitar cualquier salpicadura de la solución sobre la piel;
- llevar una mascarilla quirúrgica desechable y gafas de seguridad;
- ponerse guantes desechables tras el lavado aséptico de las manos;
- preparar la solución en una zona específica;
- interrumpir la perfusión en caso de extravasación;
- eliminar los materiales usados para la preparación de la solución (jeringas, compresas, campos, vial) en recipientes reservados para ese fin;
- destruir los residuos contaminados;
- manipular las excreciones y vómitos con precaución.

Si PHELINUN entra en contacto con la piel, esta debe lavarse de manera inmediata y abundantemente con agua y jabón.

En caso de contacto accidental con los ojos o las mucosas, se debe aclarar abundantemente con agua. Debe evitarse la inhalación del producto.

Las mujeres embarazadas deben evitar manipular medicamentos citotóxicos.

Complicaciones tromboembólicas

Debe administrarse profilaxis para la trombosis durante al menos los cinco primeros meses de tratamiento, especialmente a pacientes con mayor riesgo de trombosis. La decisión de adoptar medidas profilácticas contra la trombosis debe adoptarse tras una evaluación exhaustiva de los riesgos subyacentes en cada paciente (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Si se produjesen complicaciones tromboembólicas en el paciente, debe detenerse el tratamiento e iniciarse el tratamiento anticoagulante estándar. En cuanto el paciente se estabilice con la terapia anticoagulante y estén controladas las complicaciones del episodio tromboembólico, puede usarse melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona, o puede reiniciarse talidomida y prednisona o dexametasona a la dosis original dependiendo de la evaluación de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar el tratamiento anticoagulante durante el tratamiento con melfalán.

Posología

Adultos

Mieloma múltiple, linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, no Hodgkin), leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda (LLA y LMA), cáncer de ovario y adenocarcinoma de mama a dosis elevadas.

La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m² de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m² de superficie corporal.

Enfermedades hematológicas malignas antes del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

La dosis recomendada es de 140 mg/m² en una perfusión diaria única o 70 mg/m² una vez al día durante dos días seguidos.

Población pediátrica

Leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda a dosis elevadas

La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m² de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m² de superficie corporal.

Neuroblastoma infantil

La dosis recomendada para consolidar una respuesta obtenida con un tratamiento tradicional es una dosis única de 100 mg/m² a 240 mg/m² de superficie corporal (en ocasiones dividida a partes iguales a lo largo de 3 días consecutivos) junto con el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. La perfusión se usa sola o en combinación con radioterapia u otros medicamentos citotóxicos.

Enfermedades hematológicas antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

La dosis recomendada es la siguiente:

- enfermedades hematológicas malignas: 140 mg/m² en una perfusión diaria única;
- enfermedades hematológicas no malignas: 140 mg/m² en una perfusión diaria única o 70 mg/m² una vez al día durante dos días seguidos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay una dosis recomendada para la administración de PHELINUN a los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada se aplican las dosis tradicionales frecuentes de melfalán. La experiencia con el uso de melfalán a dosis elevadas en los pacientes de edad avanzada es limitada. Por tanto, debe prestarse atención a garantizar el estado funcional y la función orgánica antes de usar melfalán a dosis elevada en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Debe ajustarse la posología en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

El aclaramiento de melfalán, aunque variable, puede disminuir con la insuficiencia renal.

Se ha usado con éxito melfalán a dosis elevadas con rescate de células progenitoras hematopoyéticas incluso en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal terminal.

Con las dosis intravenosas elevadas de melfalán (100 a 240 mg/m² de superficie corporal), la necesidad de reducir la dosis depende del grado de insuficiencia renal, de si las células progenitoras hematopoyéticas se vuelven a perfundir y de las necesidades terapéuticas. No debe administrarse la inyección de melfalán sin rescate con células progenitoras hematopoyéticas a dosis mayores de 140 mg/m².

Preparación de la solución de PHELINUN

No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro.

PHELINUN debe prepararse a una temperatura de menos de 25 °C, reconstituyendo el polvo liofilizado con 10 ml de disolvente y agitando enérgicamente a continuación hasta obtener una solución transparente, sin partículas visibles. Solo deben utilizarse soluciones transparentes y que no contengan partículas.

Salvo que el concentrado se administre en el puerto de una solución para perfusión de administración rápida a través de un puerto de inyección, la solución reconstituida debe diluirse más antes de su administración, con un volumen adecuado de una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración final entre 0,45 y 4,0 mg/ml.

El concentrado y la solución de PHELINUN tienen una estabilidad limitada y deben prepararse inmediatamente antes de su uso. El tiempo máximo entre la reconstitución y la dilución en una solución

inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y el final de la perfusión es 1 hora y 30 minutos.

PHELINUN no es compatible con soluciones para perfusión que contengan glucosa.

Solo se recomienda el uso de una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).

Si apareciese turbidez o cristalización visibles en las soluciones reconstituidas o diluidas, debe desecharse la preparación.

Forma de administración

PHELINUN es para uso intravenoso exclusivamente.

Podría observarse riesgo de extravasación cuando se administra PHELINUN por vía intravenosa periférica. En caso de extravasación, se interrumpirá inmediatamente la administración y deberá usarse una vía venosa central.

Se recomienda inyectar lentamente PHELINUN en concentrado (5 mg/ml) en el puerto de una solución para perfusión de administración rápida.

Si se administra PHELINUN a dosis elevadas con o sin trasplante, se recomienda la administración en dilución por una vía venosa central para evitar la extravasación. Si no es apropiada la inyección del concentrado (5 mg/ml) lentamente en una solución para perfusión de administración rápida, PHELINUN puede administrarse más diluida con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) en una solución de “administración lenta” en una bolsa para perfusión.

Cuando se diluye más en una solución para perfusión, PHELINUN tiene menor estabilidad y la velocidad de degradación aumenta rápidamente con el aumento de la temperatura.

Se recomienda dejar la perfusión pasar a una temperatura de menos de 25 °C.

Eliminación

Debe descartarse cualquier solución no usada pasadas 1,5 horas conforme a las directrices estándar para la manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos.

La eliminación de cualquier medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para los productos citotóxicos.

Prospecto: información para el usuario

PHELINUN 200 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión melfalán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es PHELINUN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar PHELINUN
3. Cómo usar PHELINUN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PHELINUN
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es PHELINUN y para qué se utiliza

PHELINUN contiene el principio activo denominado melfalán, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados citotóxicos (también llamados quimioterapia) y actúa reduciendo el número de algunas células.

PHELINUN puede usarse solo o en combinación con otros medicamentos o con radiación corporal total para el tratamiento de:

- distintos tipos de cáncer de médula ósea: mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda (también llamada leucemia linfocítica aguda, LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA)
- linfoma maligno (linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin), cáncer que afecta a algunos tipos de células sanguíneas denominadas linfocitos (células que luchan contra las infecciones)
- neuroblastoma, un tipo de cáncer que crece a partir de células nerviosas anómalas en el organismo
- cáncer de ovario avanzado
- cáncer de mama avanzado

PHELINUN se usa también, en combinación con otros medicamentos citotóxicos, como medicamento de preparación antes del trasplante de células progenitoras para tratar el cáncer de la sangre en adultos y las enfermedades oncológicas y no oncológicas de la sangre en la población pediátrica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar PHELINUN

Si tiene alguna duda, no dude en consultar a su médico.

No use PHELINUN

- si es alérgico al melfalán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está embarazada (solo respecto al tratamiento previo al trasplante de células progenitoras en sangre) o en período de lactancia.

Advertencias y precauciones

Si va a recibir tratamiento con melfalán, se realizará una minuciosa vigilancia de la sangre ya que este medicamento es un potente citotóxico que produce una profunda reducción de las células sanguíneas.

Consulte a su médico antes de empezar a usar melfalán en cualquiera de las siguientes situaciones:

- si ha recibido recientemente radioterapia o medicamentos contra el cáncer ya que con frecuencia reducen los niveles de células sanguíneas;
- si presenta signos de una infección (fiebre, escalofríos, etc.). En el caso de tratamiento con melfalán, su médico podrá prescribirle medicamentos como antibióticos, antifúngicos o antivíricos para prevenir las infecciones. Su médico también podrá valorar administrarle productos derivados de la sangre (por ejemplo, glóbulos rojos y plaquetas);
- si va a recibir una vacuna o se le ha vacunado recientemente. Esto se debe a que algunas vacunas de virus vivos atenuados (como la polio, sarampión, rubeola y paperas) pueden producirle una infección mientras está recibiendo tratamiento con melfalán;
- si ha sufrido problemas renales o insuficiencia renal (sus riñones no funcionan bien del todo). En este caso, debe reducirse la dosis de PHELINUN;
- si alguna vez ha tenido un coágulo de sangre en una vena (trombosis). El uso de melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida o dexametasona puede aumentar el riesgo de sufrir coágulos de sangre. Su médico puede decidir administrarle medicación para evitar que esto ocurra.

Se recomienda una hidratación adecuada y diuresis forzada (administración de un gran volumen de líquidos en la vena mediante goteo) cuando se le administre melfalán.

Niños y adolescentes

Los niños y los adolescentes tienen más probabilidades de sufrir complicaciones respiratorias y gastrointestinales graves. Informe enseguida a su médico o al personal de enfermería si se producen alteraciones respiratorias o gastrointestinales.

El melfalán no debe usarse como medicamento de preparación antes del trasplante de células progenitoras de la sangre en adolescentes de más de 12 años con leucemia mieloide aguda.

No se han establecido la seguridad y la eficacia del uso de melfalán como medicamento de preparación antes del trasplante de células progenitoras de la sangre en niños menores de dos años para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda.

Otros medicamentos y PHELINUN

Informe a su médico o al personal de enfermería si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

En particular, informe a su médico o al personal de enfermería si está tomando alguno de los siguientes:

- otros medicamentos citotóxicos (quimioterapia)
- vacunas o se ha vacunado recientemente (ver advertencias y precauciones) debido a una posible enfermedad general que puede llevar a un desenlace mortal
- ácido nalidíxico (antibiótico que se usa para tratar las infecciones urinarias). Puede provocar enterocolitis hemorrágica con un desenlace mortal en niños cuando se administra junto con melfalán
- busulfán (usado para tratar cierto tipo de cáncer). En niños, se ha comunicado que la administración de melfalán menos de 24 horas después de la última administración oral de busulfán puede influir en la aparición de toxicidades.

Se han comunicado casos de deterioro de la función renal al usar ciclosporina para prevenir la enfermedad injerto frente a huésped tras el trasplante de células progenitoras de sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

El trasplante de células progenitoras sanguíneas está contraindicado en embarazadas. Para las otras indicaciones, no se recomienda el tratamiento con melfalán durante el embarazo porque puede provocar daños permanentes en el feto.

Si ya está embarazada, es importante que hable con su médico antes de recibir melfalán.

Usted y su médico tendrán que sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento con melfalán para usted y su hijo.

Debe adoptar medidas anticonceptivas adecuadas para evitar el embarazo mientras usted o su pareja estén tomando melfalán y en los 6 meses siguientes.

Lactancia

No se sabe si melfalán se excreta en la leche materna. No amamante a su hijo durante el tratamiento con PHELINUN.

Fertilidad

Melfalán puede afectar a los ovarios o los espermatozoides, provocando infertilidad (incapacidad para tener hijos).

En mujeres, puede cesar la ovulación y, en consecuencia, la menstruación (amenorrea). En hombres, sobre la base de las observaciones de estudios en animales, puede haber ausencia o baja cantidad de espermatozoides viables. Por tanto, se aconseja a los hombres que acudan a una consulta de conservación de espermatozoides antes del tratamiento.

Anticonceptivos para hombres y para mujeres

Se recomienda que los hombres y mujeres que estén recibiendo melfalán usen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 6 semanas después.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede provocar náuseas y vómitos, lo que puede reducir su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Este medicamento también contiene alcohol, que es probable que afecte a niños y adolescentes (ver más información a continuación).

PHELINUN contiene etanol (alcohol)

Este medicamento contiene 1,6 g de alcohol (etanol) en cada vial de disolvente, que equivale a 42 mg/ml (0,42% p/v). La cantidad de este medicamento en el vial de disolvente equivale a 40 ml de cerveza o 17 ml de vino.

Adultos

No es probable que la cantidad de alcohol de este medicamento tenga algún efecto en adultos.

La cantidad de alcohol presente en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está usando cualquier otro medicamento.

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Véase también la información anterior sobre el embarazo.

Si es adicto al alcohol, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Niños y adolescentes

Es poco probable que el alcohol de este preparado afecte a niños y adolescentes. Estos efectos pueden incluir somnolencia y cambios de conducta. También puede afectar a su capacidad para concentrarse y participar en actividades físicas. Si tiene epilepsia o problemas hepáticos, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

La cantidad de alcohol presente en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está usando cualquier otro medicamento.

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Véase también la información anterior sobre el embarazo.

Si es adicto al alcohol, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

PHELINUN contiene propilenglicol

Este medicamento contiene 24,9 g de propilenglicol por cada 40 ml de disolvente, que equivale a 0,62 g/ml.

Si su hijo es menor de 5 años, consulte a su médico o farmacéutico antes de darle este medicamento, especialmente si usa otros medicamentos que contengan propilenglicol o alcohol.

Si está embarazada o en período de lactancia, no tome este medicamento salvo que se lo recomiende su médico. Véase también la información anterior sobre el embarazo.

Si sufre alguna enfermedad del hígado o del riñón, no tome este medicamento salvo que se lo recomiende su médico. Su médico puede realizarle pruebas adicionales mientras esté usando este medicamento.

El propilenglicol de este medicamento puede tener los mismos efectos que beber alcohol y aumenta la posibilidad de efectos secundarios.

Use este medicamento solo si se lo recomienda un médico. Su médico puede realizarle pruebas adicionales mientras esté usando este medicamento.

PHELINUN contiene sodio

Este medicamento contiene 62,52 mg de sodio (principal componente de la sal común/de mesa) en cada vial. Esto equivale al 3 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar PHELINUN

PHELINUN siempre se lo administrará un profesional sanitario con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer o trasplante de células progenitoras.

Su médico calculará la dosis de PHELINUN según su superficie corporal o peso y su enfermedad y cómo estén funcionando sus riñones.

Cuando se usa PHELINUN como tratamiento antes del trasplante de células progenitoras sanguíneas, siempre se administra en combinación con otros medicamentos.

Uso en adultos

La dosis recomendada oscila entre 100 y 200 mg/m² de superficie corporal. La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos.

Uso en la población pediátrica

La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 240 mg/m² de superficie corporal. La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos.

Uso en pacientes con una reducción del funcionamiento renal

La dosis normalmente es menor, dependiendo de la gravedad del problema renal.

Administración

PHELINUN se administrará mediante perfusión (goteo) en una vena.

Si accidentalmente se perfunde PHELINUN fuera de la vena al tejido circundante o se sale de la vena al tejido circundante, se debe interrumpir inmediatamente la administración de PHELINUN, ya que puede causar un daño grave en los tejidos. Esto normalmente provoca dolor, como escozor y ardor. Si los pacientes no pueden expresar que están sufriendo dolor, debe observarse si hay otros signos, como enrojecimiento e inflamación en el punto de inyección.

Si recibe más PHELINUN del que debe

Si cree que ha recibido demasiado o se ha olvidado una dosis, hable con su médico o el personal de enfermería.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto de inmediato con su médico, farmacéutico o personal de enfermería si sufre alguno de los efectos secundarios siguientes.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Enfermedad injerto contra huésped tras trasplante de células progenitoras sanguíneas (cuando las células trasplantadas atacan a su organismo, y esto es potencialmente mortal)
- Reducción de las células y plaquetas circulantes en sangre, que puede producir anemia (reducción del recuento de glóbulos rojos), hemorragias anómalas, hematomas
- Alopecia (caída del pelo) - para dosis elevadas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Infección en ocasiones grave y potencialmente mortal
- Hemorragia gastrointestinal
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Inflamación en la boca y alrededor de ella (estomatitis)
- Alteración de la función de dos o más sistemas orgánicos que puede provocar molestias y ser potencialmente mortal
- Fiebre, escalofríos
- Ausencia de ciclos menstruales (amenorrea)
- Trastornos en la función reproductora femenina, que pueden provocar alteración de la función del ovario y menopausia prematura
- En hombres: ausencia de espermatozoides en el semen (azoospermia)
- Alopecia (caída del pelo) - para dosis normales

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Shock séptico
- Avance, recidiva o recurrencia del cáncer, aparición de un nuevo cáncer
- Leucemia, síndrome mielodisplásico (cierto tipo de cáncer de la sangre)
- Trastornos respiratorios: insuficiencia respiratoria, dificultad para respirar (síndrome de dificultad respiratoria aguda), inflamación pulmonar (neumonitis, síndrome de neumonía idiopática), engrosamiento de los tejidos en los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar), hemorragia pulmonar
- Formación de coágulos de sangre en los pequeños vasos sanguíneos por todo el organismo, dañando el cerebro, los riñones y el corazón
- Hemorragia cerebral
- Trastornos hepáticos: lesión tóxica en el hígado, que bloquea una vena hepática
- Trastorno cutáneo: enrojecimiento de la piel con pequeños bultos confluentes (eritema maculopapular)
- Daño en los riñones (lesión renal aguda, síndrome nefrótico), reducción de la función renal

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Reacción alérgica grave y en ocasiones mortal; los signos pueden incluir urticaria, edema, erupciones cutáneas, pérdida de conocimiento, dificultad para respirar, presión arterial baja, insuficiencia cardíaca y muerte
- Colapso (debido a parada cardíaca)
- Prurito
- Problemas hepáticos que pueden aparecer en los análisis de sangre o causar ictericia (amarilleamiento del blanco de los ojos y de la piel)
- Enfermedad en la que los glóbulos rojos se descomponen prematuramente - puede hacer que se sienta muy cansado, sin aliento y mareado y puede causar dolor de cabeza o que la piel o los ojos se pongan amarillos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Trastornos cardiovasculares: cambios y alteraciones en la capacidad de bombeo del corazón, que provoca retención de líquidos, dificultades para respirar, sensación de cansancio (insuficiencia cardíaca, miocardiopatía) e inflamación alrededor del corazón (derrame pericárdico)
- Aumento de la presión arterial en las arterias pulmonares
- Inflamación de la vejiga con sangre en orina
- Complicaciones inflamatorias e inmunológicas graves (linfocitosis hemofagocítica)
- Daño grave en la piel (p.ej, lesiones, bullosas, formación de escamas, en casos graves descamación) que puede afectar a toda la superficie corporal y ser potencialmente mortal (síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)
- Aumento de la creatinina en sangre
- Hemorragia
- Formación de coágulos de sangre en una vena profunda, especialmente en las piernas (trombosis venosa profunda) y cierre de la arteria pulmonar (embolismo pulmonar)

Los pacientes con enfermedades hematológicas graves pueden sentir calor o sensación de hormigueo.

Los niños y los adolescentes tienen más probabilidades de sufrir complicaciones respiratorias y gastrointestinales graves.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente mediante el sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de PHELINUN

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No refrigerar.

Conservar los viales en el embalaje exterior con el objetivo de protegerlos de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de PHELINUN

- El principio activo es melfalán. Un vial de polvo contiene 200 mg de melfalán (en forma de melfalán clorhidrato). Tras su reconstitución con 40 ml de disolvente, la concentración final de la solución es de 5 mg/ml de melfalán.
- Los demás componentes son:
 - Polvo: ácido clorhídrico y povidona
 - Disolvente: agua para preparaciones inyectables, propilenglicol, etanol y citrato sódico (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

PHELINUN es un polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

El polvo se presenta en un vial de vidrio transparente con un polvo o pastilla de color blanco o amarillo pálido. El disolvente es una solución transparente incolora suministrado en un vial de vidrio transparente.

Cada caja de PHELINUN contiene: un vial con 200 mg de polvo (melfalán) y un vial con 40 ml de disolvente.

Titular de la autorización de comercialización

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italia
Telf.: +39 0240700445
correo electrónico: adienne@adienne.com

Responsable de la fabricación

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

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

PHELINUN 200 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Igual que con todas las quimioterapias a dosis elevadas, la preparación y la manipulación de este producto requiere una serie de precauciones para garantizar la protección de los profesionales de la salud y de su entorno, teniendo en cuenta las condiciones de seguridad que requiere el paciente.

Además de las precauciones habituales para mantener la esterilidad de las preparaciones inyectables, es necesario:

- llevar ropas de manga larga y puños apretados para evitar cualquier salpicadura de la solución sobre la piel;
- llevar una mascarilla quirúrgica desechable y gafas de seguridad;
- ponerse guantes desechables tras el lavado aséptico de las manos;
- preparar la solución en una zona específica;
- interrumpir la perfusión en caso de extravasación;
- eliminar los materiales usados para la preparación de la solución (jeringas, compresas, campos, vial) en recipientes reservados para ese fin;
- destruir los residuos contaminados;
- manipular las excreciones y vómitos con precaución.

Si PHELINUN entra en contacto con la piel, esta debe lavarse de manera inmediata y abundantemente con agua y jabón.

En caso de contacto accidental con los ojos o las mucosas, se debe aclarar abundantemente con agua. Debe evitarse la inhalación del producto.

Las mujeres embarazadas deben evitar manipular medicamentos citotóxicos.

Complicaciones tromboembólicas

Debe administrarse profilaxis para la trombosis durante al menos los cinco primeros meses de tratamiento, especialmente a pacientes con mayor riesgo de trombosis. La decisión de adoptar medidas profilácticas contra la trombosis debe adoptarse tras una evaluación exhaustiva de los riesgos subyacentes en cada paciente (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Si se produjesen complicaciones tromboembólicas en el paciente, debe detenerse el tratamiento e iniciarse el tratamiento anticoagulante estándar. En cuanto el paciente se estabilice con la terapia anticoagulante y estén controladas las complicaciones del episodio tromboembólico, puede usarse melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona, o puede reiniciarse talidomida y prednisona o dexametasona a la dosis original dependiendo de la evaluación de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar el tratamiento anticoagulante durante el tratamiento con melfalán.

Posología

Adultos

Mieloma múltiple, linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, no Hodgkin), leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda (LLA y LMA), cáncer de ovario y adenocarcinoma de mama a dosis elevadas.

La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m² de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m² de superficie corporal.

Enfermedades hematológicas malignas antes del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

La dosis recomendada es de 140 mg/m² en una perfusión diaria única o 70 mg/m² una vez al día durante dos días seguidos.

Población pediátrica

Leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda a dosis elevadas

La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m² de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m² de superficie corporal.

Neuroblastoma infantil

La dosis recomendada para consolidar una respuesta obtenida con un tratamiento tradicional es una dosis única de 100 mg/m² a 240 mg/m² de superficie corporal (en ocasiones dividida a partes iguales a lo largo de 3 días consecutivos) junto con el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. La perfusión se usa sola o en combinación con radioterapia u otros medicamentos citotóxicos.

Enfermedades hematológicas antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

La dosis recomendada es la siguiente:

- enfermedades hematológicas malignas: 140 mg/m² en una perfusión diaria única;
- enfermedades hematológicas no malignas: 140 mg/m² en una perfusión diaria única o 70 mg/m² una vez al día durante dos días seguidos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay una dosis recomendada para la administración de PHELINUN a los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada se aplican las dosis tradicionales frecuentes de melfalán. La experiencia con el uso de melfalán a dosis elevadas en los pacientes de edad avanzada es limitada. Por tanto, debe prestarse atención a garantizar el estado funcional y la función orgánica antes de usar melfalán a dosis elevada en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Debe ajustarse la posología en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

El aclaramiento de melfalán, aunque variable, puede disminuir con la insuficiencia renal.

Se ha usado con éxito melfalán a dosis elevadas con rescate de células progenitoras hematopoyéticas incluso en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal terminal.

Con las dosis intravenosas elevadas de melfalán (100 a 240 mg/m² de superficie corporal), la necesidad de reducir la dosis depende del grado de insuficiencia renal, de si las células progenitoras hematopoyéticas se vuelven a perfundir y de las necesidades terapéuticas. No debe administrarse la inyección de melfalán sin rescate con células progenitoras hematopoyéticas a dosis mayores de 140 mg/m².

Preparación de la solución de PHELINUN

No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro.

PHELINUN debe prepararse a una temperatura de menos de 25 °C, reconstituyendo el polvo liofilizado con 40 ml de disolvente y agitando enérgicamente a continuación hasta obtener una solución transparente, sin partículas visibles. Solo deben utilizarse soluciones transparentes y que no contengan partículas.

Salvo que el concentrado se administre en el puerto de una solución para perfusión de administración rápida a través de un puerto de inyección, la solución reconstituida debe diluirse más antes de su administración, con un volumen adecuado de una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración final entre 0,45 y 4,0 mg/ml.

El concentrado y la solución de PHELINUN tienen una estabilidad limitada y deben prepararse inmediatamente antes de su uso. El tiempo máximo entre la reconstitución y la dilución en una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y el final de la perfusión es 1 hora y 30 minutos.

PHELINUN no es compatible con soluciones para perfusión que contengan glucosa.

Solo se recomienda el uso de una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).

Si apareciese turbidez o cristalización visibles en las soluciones reconstituidas o diluidas, debe desecharse la preparación.

Forma de administración

PHELINUN es para uso intravenoso exclusivamente.

Podría observarse riesgo de extravasación cuando se administra PHELINUN por vía intravenosa periférica. En caso de extravasación, se interrumpirá inmediatamente la administración y deberá usarse una vía venosa central.

Se recomienda inyectar lentamente PHELINUN en concentrado (5 mg/ml) en el puerto de una solución para perfusión de administración rápida.

Si se administra PHELINUN a dosis elevadas con o sin trasplante, se recomienda la administración en dilución por una vía venosa central para evitar la extravasación. Si no es apropiada la inyección del concentrado (5 mg/ml) lentamente en una solución para perfusión de administración rápida, PHELINUN puede administrarse más diluida con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) en una solución de “administración lenta” en una bolsa para perfusión.

Cuando se diluye más en una solución para perfusión, PHELINUN tiene menor estabilidad y la velocidad de degradación aumenta rápidamente con el aumento de la temperatura.

Se recomienda dejar la perfusión pasar a una temperatura de menos de 25 °C.

Eliminación

Debe descartarse cualquier solución no usada pasadas 1,5 horas conforme a las directrices estándar por la manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos.

La eliminación de cualquier medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para los productos citotóxicos.