

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PHELINUN 50 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju
PHELINUN 200 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PHELINUN 50 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 50 mg melfalana (kao melfalanklorid).

Nakon rekonstitucije s 10 ml otapala, konačna koncentracija otopine je 5 mg/ml.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 0,68 mmol (15,63 mg) natrija, 400 mg etanola i 6,2 g propilenglikola.

PHELINUN 200 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 200 mg melfalana (kao melfalanklorid).

Nakon rekonstitucije s 40 ml otapala, konačna koncentracija otopine je 5 mg/ml.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 2,72 mmol (62,52 mg) natrija, 1,6 g etanola i 24,9 g propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Prašak: bijeli do blijedožuti liofilizirani prašak ili kolač.

Otapalo: prozirna bezbojna tekuća otopina.

Rekonstituirana otopina ima pH vrijednost između 6,0 i 7,0, a osmolalnost iznosi 75 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

Visoka doza lijeka PHELINUN koji se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima i/ili ozračivanjem cijelog tijela indicirana je u liječenju:

- multiplog mijeloma
- zloćudnog limfoma (Hodgkinova limfoma, ne-Hodgkinova limfoma)
- akutne limfoblastične i mijeloblastične leukemije
- neuroblastoma u djece
- raka jajnika
- adenokarcinoma mliječne žlijezde.

PHELINUN, u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima, indiciran je kao režim kondicioniranja smanjenog intenziteta (engl. *reduced intensity conditioning*, RIC) prije alogene transplantacije

hematopoetskih matičnih stanica (engl. *allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT) kod malignih hematoloških bolesti u odraslih osoba.

PHELINUN, u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima, indiciran je kao režim kondicioniranja prije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica kod hematoloških bolesti u pedijatrijskoj populaciji kao:

- režim mijeloablativnim kondicioniranjem u slučaju malignih hematoloških bolesti
- režim kondicioniranja smanjenog intenziteta u slučaju nemalignih hematoloških bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjenu lijeka PHELINUN mora nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni kemoterapijskih lijekova i u liječenju kondicioniranjem prije transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Tromboembolijske komplikacije

Profilaksa tromboze mora se primjenjivati tijekom najmanje prvih 5 mjeseci liječenja, posebice u bolesnika u kojih postoji veći rizik od tromboze. Odluku o poduzimanju antitrombotskih profilaktičkih mjera potrebno je donijeti nakon temeljite procjene osnovnih rizika za svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ako se u bolesnika pojave tromboembolijske komplikacije, liječenje se mora zaustaviti i mora se započeti sa standardnom antikoagulantnom terapijom. Čim se bolesnik stabilizira antikoagulantnom terapijom, a komplikacije izazvane tromboembolijskim incidentom budu pod kontrolom, može se primijeniti melfalan u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom, ili se primjena talidomida i prednizona ili deksametazona može nastaviti u izvornoj dozi ovisno o procjeni omjera koristi i rizika. Bolesnik mora nastaviti s antikoagulantnom terapijom tijekom liječenja melfalanom.

Doziranje

Odrasli

Multipli mijelom, zloćudni limfom (Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom), akutna limfoblastična i mijeloblastična leukemija (ALL i AML), rak jajnika i adenokarcinom mliječne žlijezde u visokoj dozi
Režim doziranja je sljedeći: jedna doza između 100 i 200 mg/m² površine tijela (otprilike od 2,5 do 5,0 mg/kg tjelesne težine). Doza se može podijeliti na jednake dijelove tijekom 2 ili 3 uzastopna dana. Autologna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica potrebna je nakon doza iznad 140 mg/m² površine tijela.

Maligne hematološke bolesti prije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica
Preporučena doza je 140 mg/m² kao jedna dnevna infuzija ili 70 mg/m² jednom na dan tijekom dva uzastopna dana.

Pedijatrijska populacija

Akutna limfoblastična i mijeloblastična leukemija u visokoj dozi

Režim doziranja je sljedeći: jedna doza između 100 i 200 mg/m² površine tijela (otprilike od 2,5 do 5,0 mg/kg tjelesne težine). Doza se može podijeliti na jednake dijelove tijekom 2 ili 3 uzastopna dana. Autologna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica potrebna je nakon doza iznad 140 mg/m² površine tijela.

Neuroblastom u djece

Preporučena doza za konsolidaciju odgovora dobivenog konvencionalnim liječenjem jest jedna doza između 100 mg/m² i 240 mg/m² površine tijela (ponekad podijeljena podjednako tijekom 3 uzastopna dana) zajedno s autolognom transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. Infuzija se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s radioterapijom i/ili drugim citotoksičnim lijekovima.

Hematološke bolesti prije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica

Preporučena doza navedena je u nastavku:

- maligne hematološke bolesti: 140 mg/m² kao jedna dnevna infuzija;
- nemaligne hematološke bolesti: 140 mg/m² kao jedna dnevna infuzija ili 70 mg/m² jednom na dan tijekom dva uzastopna dana.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne postoji preporuka za doziranje lijeka PHELINUN u starijih osoba.

Međutim, u starijih se osoba primjenjuju česte konvencionalne doze melfalana.

Iskustvo s primjenom visokih doza melfalana u starijih bolesnika je ograničeno. Stoga je potrebno pripaziti kako bi se osiguralo odgovarajuće funkcionalno stanje bolesnika i funkcija organa prije primjene visoke doze melfalana u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Doziranje se mora prilagoditi u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Klirens melfalana, iako varijabilan, može biti smanjen oštećenjem funkcije bubrega.

Visoka doza melfalana, zajedno sa spašavanjem hematopoetskih matičnih stanica, uspješno se primjenjuje čak i u bolesnika u terminalnoj fazi zatajenja bubrega koji ovise o dijalizi.

U slučaju visokih intravenskih doza melfalana (od 100 do 240 mg/m² površine tijela), potreba za smanjenjem doze ovisi o stupnju oštećenja funkcije bubrega, o tome jesu li hematopoetske matične stanice vraćene i o terapijskim potrebama. Injekcija melfalana ne smije se primijeniti bez spašavanja hematopoetskih matičnih stanica pri dozama iznad 140 mg/m².

Način primjene

PHELINUN je namijenjen samo za intravensku primjenu.

Rizik od ekstravazacije može se uočiti kad se PHELINUN primjenjuje perifernim intravenskim putem. U slučaju ekstravazacije primjena se mora odmah prekinuti i potrebno je koristiti se centralnim venskim pristupom.

Ako se visoka doza lijeka PHELINUN primjenjuje uz transplantaciju ili bez nje, preporučuje se primjena razrijeđene otopine putem centralnog venskog pristupa kako bi se izbjegla ekstravazacija.

Preporučuje se da se PHELINUN kao koncentrat (5 mg/ml) polako ubrizgava u brzopropuštajuću otopinu za infuziju kroz otvor za injekciju.

Ako sporo ubrizgavanje koncentrata (5 mg/ml) u brzopropuštajuću otopinu za infuziju nije prikladno, PHELINUN smije biti primijenjen dodatno razrijeđen otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju u vrećici za infuziju, kao spora infuzija. Ukupno vrijeme od pripreme otopine do završetka infuzije ne smije premašiti 1 sat i 30 minuta. Kad se PHELINUN dodatno razrijedi u otopini za infuziju, dolazi do smanjenja njegove stabilnosti, a stopa razgradnje ubrzano se povećava s povećanjem temperature.

Preporučuje se da se infuzija primjenjuje na temperaturi ispod 25 °C.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Pripremu citotoksičnih otopina za primjenu u obliku injekcije moraju izvršiti kvalificirani zdravstveni radnici koji znaju rukovati alkilirajućim sredstvima, pod uvjetima koji osiguravaju zaštitu okoliša i sigurnost zdravstvenih radnika.

PHELINUN se mora pripremiti za upotrebu u namjenskom području za pripremu. Zdravstveni radnici moraju imati odgovarajuću opremu, uključujući odjeću dugih rukava, zaštitu za lice, zaštitne kape, zaštitne naočale, sterilne rukavice za jednokratnu upotrebu, štitnike za radnu ploču, spremnike i vrećice za prikupljanje otpada. Sa svakim razbijenim spremnikom treba postupati uz iste mjere opreza i mora ga se smatrati kontaminiranim otpadom. Mora se postupati oprezno s izlučevinama i povraćenim sadržajem. Potrebno je upozoriti trudno osoblje da izbjegava rukovanje lijekom PHELINUN.

Ako PHELINUN slučajno dođe u dodir s kožom, kožu je potrebno odmah temeljito oprati sapunom i vodom.

U slučaju slučajnog kontakta s očima ili sluznicama, obilno isprati vodom.

Potrebno je izbjegavati udisanje lijeka.

Ostatci lijeka i svih materijala koji su korišteni pri rekonstituciji i primjeni moraju se zbrinuti u skladu sa standardnim postupcima koji se primjenjuju na citotoksične proizvode, uz dužno poštovanje lokalnih zahtjeva povezanih sa zbrinjavanjem opasnog otpada.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (samo za liječenje prije transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, HSCT) i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Melfalan može prouzročiti lokalno oštećenje tkiva. Ako dođe do ekstrapazacije, ne smije se primjenjivati izravnim ubrizgavanjem u perifernu venu (vidjeti dio 4.2).

PHELINUN se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su nedavno podvrgnuti radioterapiji ili kemoterapiji s obzirom na povećanu toksičnost za koštanu srž.

Venookluzivna bolest jetre ozbiljna je komplikacija do koje može doći tijekom liječenja melfalanom.

Bolesnici koji su prethodno primili terapiju zračenjem, u dozi većoj ili jednakoj trima ciklusima kemoterapije, ili su im već prije presađene progenitorske stanice, mogu biti pod povećanim rizikom (vidjeti dio 4.8).

Praćenje

Budući da je melfalan snažno mijelosupresivno sredstvo, važno je da se pažnja posveti praćenju krvne slike kako bi se izbjegli mogućnost prekomjerne mijelosupresije i rizik od nepovratne aplazije koštane srži ili nepovratnog zatajenja koštane srži.

Citopenija se može nastaviti pojačavati nakon prekida liječenja. Stoga je potrebno privremeno prekinuti liječenje pri prvom znaku neuobičajenog, velikog pada broja leukocita ili teške trombocitopenije.

Preporučuje se osigurati odgovarajuću hidrataciju i prisilnu diurezu te profilaktičku primjenu antiinfektivnih lijekova (bakterijskih, gljivičnih, virusnih). Mora se razmotriti primjena krvnih pripravaka ako je to potrebno.

Preporučuje se pratiti opće stanje te stanje bubrega bolesnika koji primaju visoke doze lijeka PHELINUN.

Pojava proljeva, povraćanja i stomatitisa postaje toksičnost koja ograničava dozu lijeka u bolesnika koji primaju visoke intravenske doze lijeka PHELINUN povezane s autolognom transplantacijom koštane srži. Čini se da prethodno liječenje ciklofosamidom smanjuje težinu gastrointestinalnog oštećenja izazvanog visokom dozom lijeka PHELINUN te je potrebno pročitati literaturu radi pojedinosti.

Mutagenost

Melfalan je mutagen u životinja, a u bolesnika koji se liječe tim lijekom primijećene su kromosomske aberacije.

Karcinogenost

Akutna mijeloična leukemija (AML) i mijelodisplastični sindromi

Prijavljeno je da je melfalan leukemogen (akutna leukemija i mijelodisplastični sindromi). Postoje izvješća o pojavi akutne leukemije nakon liječenja melfalanom bolesti kao što su amiloid, zloćudni melanom, multipli mijelom, makroglobulinemija, sindrom hladnih aglutinina i rak jajnika.

Leukemogeni rizik mora se usporediti s potencijalnom terapijskom koristi pri razmatranju primjene melfalana, posebice kad se primjenjuje u kombinaciji s talidomidom ili lenalidomidom i prednizonom, jer je utvrđeno da se tim kombinacijama povećava leukemogeni rizik. Prije, tijekom i nakon liječenja liječnik mora pregledati bolesnike uobičajenim provjerama kako bi rano otkrio rak i započeo liječenje ako je potrebno.

Solidni tumori

Upotreba alkilirajućih lijekova povezana je s razvojem drugog primarnog malignog oboljenja. Naročito kad se melfalan primjenjuje u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom, a u manjoj mjeri u kombinaciji s talidomidom i prednizonom, povezan je s povećanom mogućnošću solidnog drugog primarnog malignog oboljenja u starijih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom.

Tromboembolijske komplikacije

Primjena melfalana u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom ili talidomidom ili deksametazonom povezana je s povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija.

Antitrombotske profilaktičke mjere moraju se uzeti u obzir, posebice u bolesnika s povećanim čimbenicima rizika za trombozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu imati izraženu supresiju koštane srži, te se bolesnike mora pažljivo nadzirati.

Klirens melfalana može biti smanjen u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega koji mogu imati i uremijsku supresiju srži. Stoga je možda potrebno smanjenje doze i te je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost melfalana koji prethodi alogenoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica u djece mlađe od 2 godine s AML-om jer se podatci o sigurnosti i ukupnom preživljenju (engl. *overall survival*, OS) ne prijavljuju zasebno za tu dobnu kategoriju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Sigurnost i djelotvornost melfalana kao dijela režima kondicioniranja prije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u djece mlađe od 2 godine s ALL-om nisu ustanovljene.

Melfalan se ne smije primjenjivati u adolescenata starijih od 12 godina s AML-om kao liječenje kondicioniranjem koje prethodi alogenoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica zbog povećane stope smrtnosti povezane s transplantacijom (vidjeti dio 5.1).

Etanol

PHELINUN 50 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Ovaj lijek sadrži 0,4 g alkohola (etanola) u jednoj bočici otapala, što odgovara 42 mg/ml (0,42 % w/v). Količina alkohola u 10 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u 10 ml piva ili 4 ml vina.

PHELINUN 200 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Ovaj lijek sadrži 1,6 g alkohola (etanola) u jednoj bočici otapala, što odgovara 42 mg/ml (0,42 % w/v). Količina alkohola u 40 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u 40 ml piva ili 17 ml vina.

Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva, koncentracija alkohola u krvi vjerojatno će biti oko 50 mg/100 ml.

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže propilenglikol ili etanol može dovesti do nakupljanja etanola i izazvati nuspojave, osobito u male djece s malim ili nezrelim metaboličkim kapacitetom.

Odrasli

Doza od 200 mg/m² ovog lijeka primijenjenog na odrasloj osobi koja teži 70 kg rezultirat će izloženošću etanolu od 40 mg/kg, što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 6,67 mg/100 ml. Nije vjerojatno da će količina alkohola u ovom lijeku utjecati na odrasle osobe.

Djeca i adolescenti

Doza od 240 mg/m² ovog lijeka primijenjenog na djetetu od 8 godina koje teži 30 kg rezultirat će izloženošću etanolu od 76,8 mg/kg, što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 12,8 mg/100 ml.

Doza od 240 mg/m² ovog lijeka primijenjenog na adolescentu od 12 godina koji teži 40 kg rezultirat će izloženošću etanolu od 110 mg/kg, što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 18,3 mg/100 ml.

Količina alkohola u ovom lijeku vjerojatno će imati učinak na djecu i adolescente. Ti učinci mogu uključivati osjećaj pospanosti i promjene u ponašanju. Također može utjecati na njihovu sposobnost koncentracije i sudjelovanja u tjelesnim aktivnostima.

To je potrebno uzeti u obzir u djece i adolescenata te kod visokorizičnih skupina, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Propilenglikol

PHELINUN 50 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Ovaj lijek sadrži 6,2 g propilenglikola u svakih 10 ml otapala, što odgovara količini od 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Ovaj lijek sadrži 24,9 g propilenglikola u svakih 40 ml otapala, što odgovara količini od 0,62 g/ml.

Istodobna primjena s bilo kojim supstratom alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može izazvati ozbiljne štetne učinke u djece mlađe od 5 godina.

Iako se nije pokazalo da propilenglikol uzrokuje reproduktivnu ili razvojnu toksičnost ni u životinja ni u ljudi, može dospjeti do fetusa i pronađen je u mlijeku. Stoga primjenu propilenglikola u bolesnica koje su trudne ili doje treba razmotriti od slučaja do slučaja.

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre potreban je medicinski nadzor, budući da su prijavljeni razni štetni događaji koji se pripisuju propilenglikolu, kao što su disfunkcija bubrega (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje bubrega i disfunkcija jetre.

Kod primjene visokih doza ili dugotrajne primjene propilenglikola prijavljeni su razni štetni događaji, kao što su hiperosmolalnost, laktacidoza; disfunkcija bubrega (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje bubrega; kardiotoksičnost (aritmija, hipotenzija); poremećaji središnjeg živčanog sustava (depresija, koma, napadaji); respiratorna depresija, dispneja; disfunkcija jetre; hemolitička reakcija (intravaskularna hemoliza) i hemoglobinurija; ili disfunkcija više organskih sustava.

Štetni događaji obično se povlače nakon prekida primjene propilenglikola, a u težim slučajevima nakon hemodijalize.

Potreban je medicinski nadzor.

Natrij

PHELINUN 50 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

PHELINUN 200 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Ovaj lijek sadrži 62,52 mg natrija po bočici, što odgovara 3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nalidiksična kiselina

Primjena visoke intravenske doze lijeka PHELINUN zajedno s nalidiksičnom kiselinom u djece prouzročila je hemoragijski enterokolitis sa smrtnim ishodom.

Busulfan

U pedijatrijskoj populaciji, u slučaju režima busulfan-melfalan prijavljeno je da primjena melfalana manje od 24 sata nakon posljednje peroralne primjene busulfana može utjecati na razvoj toksičnosti.

Ciklosporin

Oštećenje funkcije bubrega opisano je u bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji koštane srži koji su prekondicionirani visokom intravenskom dozom melfalana, a zatim su primili ciklosporin radi sprječavanja reakcije presatka na domaćina.

Atenuirana živa cjepiva

Opisan je rizik od opće bolesti koja može dovesti do smrtnog ishoda. Rizik je povećan u bolesnika koji su već imunosuprimirani zbog osnovne bolesti. Moraju se upotrebljavati inaktivirana cjepiva ako takvo cjepivo postoji (poliomijelitis).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Kao i kod svih citotoksičnih liječenja, muški i ženski bolesnici koji primaju melfalan moraju upotrebljavati učinkovite pouzdane metode kontracepcije do šest mjeseci nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ne postoje podatci o primjeni melfalana u trudnica ili su podatci ograničeni. Ispitivanja provedena na životinjama dokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Rizik za ljude nije poznat, ali zbog mutagenih svojstava i strukturne sličnosti melfalana s poznatim teratogenim spojevima, moguće je da melfalan može prouzročiti kongenitalne poremećaje u potomaka liječenih bolesnika.

Primjena melfalana u liječenju protiv raka mora se izbjegavati kad god je moguće tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja. U svakom slučaju mora se ocijeniti nadmašuje li korist liječenja potencijalni rizik za fetus.

HSCT je kontraindiciran u trudnica. Stoga je melfalan kontraindiciran tijekom trudnoće za ovu indikaciju (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se melfalan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Zbog mutagenih svojstava, melfalan je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Melfalan uzrokuje supresiju funkcije jajnika u žena u predmenopauzi, što dovodi do pojave amenoreje kod značajnog broja bolesnica.

U ispitivanjima provedenima na životinjama pronađeni su dokazi da melfalan može imati štetni učinak na spermatogenezu (vidjeti dio 5.3). Stoga je moguće da melfalan može prouzročiti privremenu ili trajnu neplodnost u muških bolesnika. Preporučuje se krioprezervacija sjemena prije početka liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Melfalan umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Vjerojatno je da bi određene nuspojave melfalana, kao što su mučnina i povraćanje, mogle utjecati na tu sposobnost. Ovaj lijek sadrži i alkohol, što će vjerojatno utjecati na djecu i adolescente (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka bile su hematološke i gastrointestinalne toksičnosti te poremećaji imunološkog sustava, koji se smatraju očekivanim posljedicama mijelosupresije. Infekcije, akutne i kronične reakcije presatka na domaćina (engl. *Graft versus Host Disease*, GvHD) prijavljene su kao glavni uzroci oboljenja i smrtnosti u slučaju liječenja postupkom allo-HSCT. Često su prijavljeni i poremećaji kao što su zatajenje koštane srži, stomatitis, upala sluznice, gastrointestinalno krvarenje, proljev, mučnina, povraćanje, amenoreja, poremećaji rada jajnika i prijevremena menopauza.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave opisane u ovom dijelu utvrđene su iz informacija navedenih kod drugih lijekova koji sadrže melfalan, pregleda objavljene literature i europske baze podataka EudraVigilance o upotrebi melfalana kao dijela kombiniranog režima u slučaju postupka allo-HSCT. Izuzev Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize utvrđenih samo u jednog bolesnika, tablica u nastavku sadrži nuspojave prijavljene kod najmanje dva bolesnika.

Učestalost se opisuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	često	infekcija
	manje često	septički šok
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	drugo primarno maligno oboljenje, sekundarna akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	mijelosupresija koja dovodi do neutropenije, trombocitopenije i anemije
	manje često	trombotička mikroangiopatija
	rijetko	hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo često	akutna reakcija presatka na domaćina, kronična reakcija presatka na domaćina
	rijetko	preosjetljivost (urtikarija, edem, kožni osipi i anafilaktički šok)
	nepoznato	hemofagocitna limfohistiocitoza
Poremećaji živčanog sustava	manje često	intrakranijalno krvarenje
Srčani poremećaji	rijetko	srčani zastoj
	nepoznato	zatajenje srca, kardiomiopatija, perikardijalni izljev
Krvožilni poremećaji	nepoznato	krvarenje, duboka venska tromboza i plućna embolija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	intersticijska bolest pluća, plućna fibroza, sindrom idiopatske pneumonije, plućno krvarenje, zatajenje disanja, akutni respiracijski distress sindrom, pneumonitis

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
	nepoznato	plućna hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji	često	proljev, mučnina, povraćanje, stomatitis, gastrointestinalno krvarenje
Poremećaji jetre i žuči	manje često	hepatotoksičnost, venookluzivna bolest jetre
	rijetko	odstupanja u rezultatima testova funkcije jetre, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	alopecija nakon visoke doze
	često	alopecija nakon konvencionalne doze
	manje često	makulopapularni osip, alopecija
	rijetko	pruritus
	nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	akutno oštećenje bubrega, zatajenje bubrega
	nepoznato	hemoragijski cistitis, nefrotski sindrom
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	amenoreja, zatajenje rada jajnika, poremećaj rada jajnika, prijevremena menopauza, azoospermija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	upala sluznice, sindrom disfunkcije više organa, pireksija
	manje često	osjećaj vrućine, parestezija
Pretrage	nepoznato	povišena razina kreatinina

Opis odabranih nuspojava

Infekcije i GvHD, iako ne izravno povezani s melfalanom, bili su glavni uzroci oboljenja i smrtnosti, osobito u slučaju alogene transplantacije.

Infekcije i infestacije

Svi bolesnici u ciljnoj populaciji u opasnosti su od infekcija zbog stanja imunodeficijencije. Mijelosupresija i imunosupresivni učinci prouzročeni melfalanom mogu olakšati razvoj infekcija koje u najtežim manifestacijama mogu imati smrtni ishod. Usvajanje profilaktičnih mjera, kao što je primjena antiinfektivnih lijekova, može biti korisno.

Reakcija presatka na domaćina

GvHD je vrlo česta komplikacija u slučaju alogenog HSCT-a. Do 60 % bolesnika razvije akutni i/ili kronični GvHD. Težina GvHD-a može varirati od blage reakcije do smrtnog ishoda u najtežim manifestacijama bolesti.

Pojava GvHD-a može se spriječiti pomoću imunosupresivne terapije kao profilakse nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Na temelju utvrđenih sigurnosnih izvješća u literaturi, čini se da je pedijatrijska populacija podložnija razvoju respiratornih komplikacija u odnosu na odrasle osobe. Konkretno, pojava respiratornih

komplikacija sa smrtnim ishodom češće je prijavljena u dojenčadi mlađe od 2 godine u odnosu na djecu i adolescente.

Poremećaji probavnog sustava

Na temelju utvrđenih sigurnosnih izvješća u literaturi, čini se da je pedijatrijska populacija podložnija razvoju gastrointestinalnih komplikacija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Gastrointestinalni učinci, uključujući mučninu i povraćanje, najvjerojatniji su znakovi akutnog intravenskog predoziranja. Može doći i do oštećenja gastrointestinalne sluznice. Proljev, ponekad hemoragijski, prijavljen je nakon intravenskog predoziranja. Glavni toksični učinak jest supresija koštane srži, što dovodi do anemije, neutropenije i trombocitopenije.

Liječenje

Ne postoji poseban antidot. Krvna slika mora se pažljivo pratiti najmanje četiri tjedna nakon predoziranja dok se ne primijete znakovi oporavka.

Liječenje mora biti simptomatsko: transfuzija krvi, terapija antibioticima, hematopoetski čimbenici rasta ako je to potrebno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični i imunomodulacijski lijekovi, antineoplastični lijekovi, alkilirajući lijekovi, analozi dušikova plikavca, ATK oznaka: L01AA03.

Mehanizam djelovanja

Melfalan je bifunkcionalno alkilirajuće sredstvo koje sprječava odvajanje i replikaciju DNK-a. Stvaranje karbonijevih intermedijera od svake bis-2-kloroetilne skupine omogućuje alkiliranje kovalentnim vezanjem sa 7-dušikom gvanina na DNK, vezanje dva lanca DNK i time sprečavanje replikacije stanica.

Klinička sigurnost i djelotvornost

Dokumentacija o sigurnosti i djelotvornosti lijeka PHELINUN u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima proizlazi iz pregleda literature. Sveukupno su u ispitivanjima prijavljeni rezultati djelotvornosti za 3096 bolesnika od kojih je 607 iz ispitivanja u kojima su prijavljeni samo rezultati u pedijatrijskoj populaciji (osobe mlađe od 18 godina). Mjere ishoda u tim ispitivanjima bile su ukupno preživljenje (OS), preživljenje bez bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS), preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) i smrtnost bez relapsa (engl. *non-relapse mortality*, NRM). Rezultati objavljenih kliničkih ispitivanja koji podržavaju djelotvornost melfalana sažeti su u nastavku i podijeljeni su na odraslu i pedijatrijsku populaciju.

Odrasli

Baron i dr., 2015.

U ovom retrospektivnom ispitivanju, koje je provela Radna skupina za akutnu leukemiju Europske skupine za presađivanje krvi i koštane srži, uspoređeni su ishodi kohorte od 394 bolesnika koji boluju od AML-a i koji se liječe postupkom HSCT u kojemu su donatori braća ili sestre nakon fludarabin-busulfana (n = 218) ili fludarabin-melfalana (n = 176). Doza busulfana primjenjivala se u rasponu od 7,1 do 8,9 mg/kg [peroralno] ili od 6,0 do 6,9 mg/kg [intravenski]; doza melfalana primjenjivala se u rasponu od 130 do 150 mg/m². Obje se smatraju kondicioniranjem smanjenog intenziteta.

Zabilježeno je statistički značajno smanjenje rizika od relapsa nakon 2 godine za fludarabin-melfalan (FM) naspram fludarabin-busulfana (FB) u bolesnika koji boluju od AML-a (FM 20 %, FB 30 %; p = 0,007), što je potvrđeno multivarijatnom analizom (HR 0,5, 95 % CI 0,3 – 0,8, p = 0,01).

Kawamura i dr., 2017.

U ovom retrospektivnom ispitivanju provedenom u Japanu uspoređeni su ishodi transplantacije bolesnika u dobi od 50 godina ili starijih s AML-om, ALL-om ili MDS-om nakon primjene fludarabina s melfalanom (140 mg/m² intravenski) (FM, n = 423), fludarabina sa srednjim dozama busulfana (6,4 mg/kg intravenski) (FB2, n = 463) i fludarabina s visokim dozama busulfana (12,8 mg/kg intravenski) (FB4, n = 721). FM i FB2 smatraju se režimima kondicioniranja smanjenog intenziteta, a FB4 se smatra režimom mijeloablativnog kondicioniranja. Zabilježeno je statistički značajno smanjenje rizika od relapsa nakon 3 godine za fludarabin-melfalan naspram srednje doze fludarabin-busulfana (FB2) u bolesnika koji boluju od AML-a/ALL-a/MDS-a (FM 27,4 %, FB2 37,2 %; p = 0,0027), što je potvrđeno multivarijatnom analizom (HR 0,56, 95 % CI 0,42 – 0,74, p < 0,001).

Eom i dr., 2013.

U ovom ispitivanju slučajeva i kontrola provedenom u Južnoj Koreji u visokorizičnih bolesnika s ALL-om u prvoj ili drugoj kompletnoj remisiji uspoređeni su ishodi nakon liječenja allo-HSCT-om uz kondicioniranje smanjenog intenziteta (melfalan 140 mg/m² i fludarabin 150 mg/m²; n = 60) ili mijeloablativnim kondicioniranjem (ozračivanje cijelog tijela 13,2 Gy + ciklofosfamid 120 mg/kg; n = 120). Stopa OS-a za fludarabin-melfalan nakon 5 godina iznosila je 54,5 %. Nije zabilježena statistički značajna razlika u stopi OS-a nakon 5 godina za fludarabin-melfalan naspram ozračivanja cijelog tijela-ciklofosfamida u visokorizičnih bolesnika s ALL-om, unatoč tome što su bolesnici podvrgnuti kondicioniranju smanjenog intenziteta bili stariji ili imali više komorbiditeta te stoga nisu bili podobni za mijeloablativno kondicioniranje.

Pedijatrijska populacija

Maligne hematološke bolesti

U trima retrospektivnim ispitivanjima dokazane su sigurnost i djelotvornost lijeka PHELINUN u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima prije alogenog HSCT-a u pedijatrijskoj populaciji s malignim hematološkim bolestima, uključujući AML i MDS.

Lucchini i dr. 2017.

U ovom retrospektivnom ispitivanju, koje je provela Radna skupina za akutnu leukemiju Europske skupine za presađivanje krvi i koštane srži, uspoređeni su ishodi za djecu od > 2 do < 18 godina koja su podvrgnuta prvom alogenom HSCT-u od podudarnog brata ili sestre ili nesrodnog darivatelja za AML u CR1 nakon busulfan-ciklofosfamid-melfalana (140 mg/m²) (n = 133), busulfan-ciklofosfamida (n = 389) ili ozračivanja cijelog tijela-ciklofosfamida (n = 109). Svi se smatraju mijeloablativnim kondicioniranjem.

Zabilježeno je statistički značajno smanjenje stope relapsa nakon 5 godina za busulfan-ciklofosfamid-melfalan (BuCyMel) naspram ozračivanja cijelog tijela-ciklofosfamida (TBICy) i busulfan-ciklofosfamida (BuCy): (BuCyMel 14,7 %, TBICy 30 %, BuCy 31,5 %; p < 0,01) potvrđeno multivarijatnom analizom (OR 0,44, 95 % CI 0,25 – 0,80; p < 0,01).

Stope OS-a i NRM-a za režim BuCyMel iznosile su 76,6 % i 10,8 % nakon 5 godina, bez statistički značajnih razlika između skupina u stopi OS-a ili NRM-a nakon 5 godina u multivarijatnoj analizi.

Locatelli i dr., 2015.

U ovom retrospektivnom ispitivanju, koje je provela skupina AIEOP, analizirani su rezultati 143 djece, uključujući 39 bolesnika između 0 – 1 godine života i 17 između 1 – 2 godine koji su liječeni allo-HSCT-om radi konsolidacije remisije nakon postignuća CR1 u liječenju AML-a. U režimu kondicioniranja primijenjeni su busulfan, ciklofosamid i melfalan (140 mg/m²).

U analizi podskupina različitih dobnih kategorija (< 1 godine, 1 – 2 godine, 2 – 10 godina, > 10 godina) nije zabilježena statistički značajna razlika u preživljenju bez bolesti nakon 8 godina. Analiza povezanosti dobi i mjera ishoda OS-a i TRM-a nije prijavljena.

Strahm i dr., 2011.

U ovom retrospektivnom ispitivanju, koje je provela Europska radna skupina za MDS u djetinjstvu, analizirano je 97 djece s MDS-om liječene allo-HSCT-om nakon indukcije BuCyMel-om (jedna doza melfalana od 140 mg/m²). Stopa OS-a bila je 63 %, stopa EFS-a 59 %, a stopa relapsa 21 % nakon 5 godina.

Ispitivanje iz 2017. koje su proveli Lucchini i dr. nije obuhvaćalo djecu mlađu od 2 godine, a u ispitivanju iz 2015. koje su proveli Locatelli i dr. nisu zasebno prijavljeni OS, podatci o sigurnosti i TRM za tu dobnu kategoriju. Nadalje, u ispitivanju iz 2019. koje su proveli Sauer i dr., u kojemu se ocjenjivao režim BuCyMel u djece s AML-om, TRM je bio u korelaciji s dobi uz stopu od 9 % u djece mlađe od 12 godina i 31 % u starije djece i adolescenata. Stoga nije utvrđena sigurnost i djelotvornost u djece < 2 godine s AML-om i melfalan se ne smije primjenjivati u djece s AML-om u dobi > 12 godina (vidjeti dio 4.4).

Nemaligne hematološke bolesti

U deset ispitivanja ocjenjivale su se sigurnost i djelotvornost lijeka PHELINUN u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima prije alogenog HSCT-a u ukupno 504 bolesnika, uključujući pedijatrijsku populaciju (raspon dobi 2 mjeseca – 18 godina), s nemaligim hematološkim bolestima, uključujući talasemiju, bolest srpastih stanica, hemofagocitnu limfocitocitozu i X-vezanu limfoproliferativnu bolest, kombiniranu imunodeficijenciju i običnu varijabilnu imunodeficijenciju, tešku kombiniranu imunodeficijenciju, poremećaje zatajenja koštane srži koji nisu prouzročeni Fanconijevom anemijom i metaboličke poremećaje.

U većini ispitivanja primijenjen je režim kondicioniranja smanjenog intenziteta alemtuzumabom, fludarabinom i melfalanom u dozi od 140 mg/m². Najviše ispitivanje proveli su Marsh i dr. 2015.

Marsh i dr. 2015.

U ovom retrospektivnom ispitivanju allo-HSCT-a u nemaligim hematološkim bolestima, 210 djece podvrgnuto je režimu kondicioniranja smanjenog intenziteta alemtuzumabom, fludarabinom i melfalanom u dozi od 140 mg/m². OS prijavljen nakon 1 godine bio je 78 %, a nakon 3 godine 69 %. Trogodišnji EFS bio je 84 % u bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji s HLA-podudarnim srodnim darivateljem u odnosu na 64 %, 57 % i 14 % u bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji s podudarnim nesrodnim darivateljem, darivateljem s nepodudarnosti u 1 alelu, odnosno darivateljem s nepodudarnosti u 2 alela (P < 0,001). Kod 5 % bolesnika bila je potrebna transplantacija zbog gubitka funkcije presatka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija melfalana nakon peroralne primjene vrlo je varijabilna s obzirom na vrijeme do prvog pojavljivanja lijeka u plazmi i vršnu koncentraciju u plazmi.

U ispitivanjima apsolutne bioraspoloživosti melfalana, srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti bila je u rasponu od 56 do 85 %.

Intravenska primjena može se upotrijebiti radi izbjegavanja varijabilnosti u apsorpciji povezane s mijeloablativnom terapijom.

Distribucija

Melfalan se distribuira u većinu tkiva u tijelu. Umjereno je vezan na proteine plazme uz prijavljeno vezanje u rasponu od 69 % do 78 %. Postoje dokazi da je vezanje na proteine linearno u rasponu

koncentracija u plazmi koje se obično dosežu u liječenju standardnim dozama, ali i da vezanje može postati ovisno o koncentraciji pri koncentracijama uočenima u liječenju visokim dozama. Serumski albumin glavni je vezujući protein, koji je odgovoran za otprilike 55 – 60 % vezanja, a 20 % se vezuje na α 1-kiseli glikoprotein. Osim toga, u ispitivanjima vezanja melfalana otkrivena je ireverzibilna komponenta koja se može pripisati reakciji alkilacije s proteinima plazme.

U 28 bolesnika s raznim malignim oboljenjima kojima su dane doze između 70 i 200 mg/m² površine tijela kao infuzija u trajanju od 2 do 20 min, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže i u centralnom odjeljku bila je 40,2 ± 18,3 litara, odnosno 18,2 ± 11,7 litara.

Prolazak melfalana kroz krvno-moždanu barijeru je ograničen. Nekoliko ispitivača uzelo je uzorke cerebrospinalne tekućine i nisu pronašli mjerljivu količinu lijeka. Niske koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini (~ 10 % koncentracija u plazmi) uočene su u ispitivanju s jednom visokom dozom u djece.

Biotransformacija

Kemijska hidroliza melfalana u monohidroksimelfalan i dihidroksimelfalan najvažniji je metabolički put u ljudi. Ovi metaboliti nisu aktivni.

In vivo i *in vitro* podatci ukazuju na to da je spontana razgradnja, a ne enzimski metabolizam, glavna odrednica poluvijeka lijeka u čovjeku.

Eliminacija

U 15 djece i 11 odraslih osoba kojima je intravenski dana visoka doza melfalana (140 mg/m² površine tijela) uz prisilnu diurezu, srednja vrijednost početnih i krajnjih poluvjekova bila je 6,5 ± 3,6 min, odnosno 41,4 ± 16,5 min. Srednja vrijednost početnih i krajnjih poluvjekova od 8,8 ± 6,6 min odnosno 73,1 ± 45,9 min zabilježena je u 28 bolesnika s raznim malignim oboljenjima kojima su dane doze između 70 i 200 mg/m² površine tijela kao infuzija u trajanju od 2 do 20 min. Srednja vrijednost klirensa iznosila je 564,6 ± 159,1 ml/min.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens melfalana može biti smanjen u slučaju oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Starije osobe

Nije dokazana korelacija između dobi i klirensa melfalana ni između dobi i krajnjeg poluvijeka eliminacije melfalana (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Mutagenost

Melfalan je bio mutagen u bakteriji *Salmonella typhimurium*. Melfalan je prouzročio kromosomske aberacije *in vitro* (stanice sisavaca) i *in vivo* (glodavci).

Kliničke informacije o potencijalnoj toksičnosti melfalana navedene su u dijelovima 4.4 i 4.6.

Karcinogenost

Prijavljeno je da je melfalan, kao i drugi alkilirajući lijekovi, leukemogen. Postoje izvješća o pojavi akutne leukemije nakon liječenja melfalanom bolesti kao što su amiloid, zloćudni melanom, multipli mijelom, makroglobulinemija, sindrom hladnih aglutinina i rak jajnika.

Potencijalna terapijska korist pri razmatranju primjene melfalana mora se usporediti s mogućim rizikom.

Reproduktivna toksičnost i plodnost

Melfalan je bio teratogen u štakora nakon izlaganja jednoj dozi u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti s ponovljenim dozama melfalan je bio toksičan za majku i izazvao je kongenitalne poremećaje.

Jedna doza melfalana izazvala je citotoksičnost i kromosomske aberacije u stanicama spermija u mužjaka miševa. U ženki miševa uočeno je smanjenje broja mladunaca po leglu. Nakon oporavka, s vremenom se smanjio i broj mladunaca po leglu, što je bilo povezano sa smanjenim brojem folikula.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

Kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)

Povidon

Otapalo

Voda za injekcije

Propilenglikol

Etanol

Natrijev citrat

6.2 Inkompatibilnosti

PHELINUN nije kompatibilan s otopinama za infuziju koje sadrže glukozu.

Preporučuje se da se upotrebljava samo otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

PHELINUN 50 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Neotvorena bočica

3 godine.

PHELINUN 200 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja dokazana je kemijska i fizička stabilnost tijekom 1 sata i 30 minuta na 25 °C. Stoga ukupno vrijeme od rekonstitucije i razrjeđivanja do završetka infuzije ne smije premašiti 1 sat i 30 minuta.

S mikrobiološkog stajališta lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Ako se lijek smjesta ne upotrijebi, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

Rekonstituirana otopina ne smije se čuvati u hladnjaku jer će to dovesti do taloženja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Ne odlagati u hladnjak.
Bočice čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak

Staklena bočica tipa I zatvorena obloženim čepom od klorobutilne gume i aluminijskim prstenom s „flip-off” poklopcem.

Otapalo

Staklena bočica tipa I zatvorena obloženim čepom od klorobutilne gume i aluminijskim prstenom s „flip-off” poklopcem.

Veličina pakiranja: jedna bočica koja sadrži 50 mg ili 200 mg melfalana i jedna bočica koja sadrži 10 ml ili 40 ml otapala.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema otopine lijeka PHELINUN

Prašak se mora rekonstituirati odmah nakon otvaranja bočice.

PHELINUN se mora pripremiti na temperaturi nižoj od 25 °C tako da se liofilizirani prašak rekonstituira s 10 ml ili 40 ml otapala i odmah snažno protrese do dobivanja bistre otopine bez vidljivih čestica. Smije se upotrijebiti samo bistra otopina bez čestica.

Ako se koncentrat ne primijeni u brzopropuštajuću otopinu za infuziju kroz otvor za injekciju, rekonstituirana otopina mora se prije primjene dodatno razrijediti odgovarajućim volumenom otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju kako bi se dobila konačna koncentracija između 0,45 i 4,0 mg/ml.

PHELINUN koncentrat i otopina imaju ograničenu stabilnost i moraju se pripremiti neposredno prije primjene.

Najdulje vremensko razdoblje između rekonstitucije i razrjeđivanja otopine u otopini natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju i dovršetka infuzije jest 1 sat i 30 min.

Rukovanje i zbrinjavanje

Zdravstveni radnici ili medicinsko osoblje moraju slijediti procedure za sigurno rukovanje antineoplastičnim lijekovima i njihovo zbrinjavanje te moraju poštovati trenutne preporuke za citotoksične lijekove (vidjeti dio 4.2).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1487/001

EU/1/20/1487/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenoga 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

PHELINUN 50 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju
melfalan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 50 mg melfalana (kao melfalanklorid).
Nakon rekonstitucije s 10 ml otapala, konačna koncentracija otopine je 5 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Prašak: kloridna kiselina i povidon

Otapalo: voda za injekcije, propilenglikol, etanol i natrijev citrat. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica s praškom od 50 mg
Jedna bočica s otapalom od 10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije/razrjeđivanja: lijek se mora odmah primijeniti.
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak.
Bočice čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1487/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Podneseno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODATCI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s praškom

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

PHELINUN 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

melfalan

Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg

6. DRUGO

Citotoksično

ADIENNE S.r.l. S.U.

PODATCI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s otapalom

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za PHELINUN 50 mg

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Samo u svrhu otapanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 ml

6. DRUGO

ADIENNE S.r.l. S.U.

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

PHELINUN 200 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju
melfalan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 200 mg melfalana (kao melfalanklorid).
Nakon rekonstitucije s 40 ml otapala, konačna koncentracija otopine je 5 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Prašak: kloridna kiselina i povidon

Otapalo: voda za injekcije, propilenglikol, etanol i natrijev citrat. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica s praškom od 200 mg
Jedna bočica s otapalom od 40 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije/razrjeđivanja: lijek se mora odmah primijeniti.
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak.
Bočice čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1487/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Podneseno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Bočica s praškom

1. NAZIV LIJEKA

PHELINUN 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

melfalan

Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 200 mg melfalana (kao melfalanklorid).

Nakon rekonstitucije s 40 ml otapala, konačna koncentracija otopine je 5 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: kloridna kiselina i povidon. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica s praškom od 200 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije/razrjeđivanja: lijek se mora odmah primijeniti.

Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1487/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODATCI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s otapalom

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za PHELINUN 200 mg

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Samo u svrhu otapanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

40 ml

6. DRUGO

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

PHELINUN 50 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju melfalan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PHELINUN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite PHELINUN
3. Kako primjenjivati PHELINUN
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati PHELINUN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PHELINUN i za što se koristi

PHELINUN sadrži djelatnu tvar pod nazivom melfalan koja pripada skupini tzv. citotoksičnih lijekova (naziva se i kemoterapija), a djeluje smanjenjem broja određenih stanica.

PHELINUN se može primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima ili ozračivanjem cijelog tijela za liječenje:

- različitih vrsta raka koštane srži: multiplog mijeloma, akutne limfoblastične leukemije (poznate i pod nazivom akutna limfocitna leukemija, ALL) i akutne mijeloične leukemije (AML);
- zloćudnog limfoma (Hodgkinova limfoma i ne-Hodgkinova limfoma), raka koji pogađa određene vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfociti (stanice koje se bore protiv infekcija);
- neuroblastoma, vrste raka koji raste iz neuobičajenih živčanih stanica u tijelu;
- uznapredovalog raka jajnika;
- uznapredovalog raka dojke.

PHELINUN se, u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima, primjenjuje i kao lijek za pripremu prije presađivanja matičnih krvnih stanica radi liječenja raka krvi u odraslih osoba te raka i dobroćudnih poremećaja krvi u pedijatrijskoj populaciji.

2. Što morate znati prije nego primite PHELINUN

Ako imate bilo kakve sumnje, slobodno zatražite savjet od liječnika.

Ne smijete primiti lijek PHELINUN

- ako ste alergični na melfalan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako ste trudni (samo za liječenje prije presađivanja krvnih matičnih stanica) ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Ako se budete liječili melfalanom, bit će provedeno pažljivo praćenje krvi jer je ovaj lijek snažan citotoksik koji dovodi do velikog smanjenja broja krvnih stanica.

Prije liječenja melfalanom, obavijestite liječnika ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas:

- ako ste nedavno podvrgnuti radioterapiji ili ste uzimali lijekove protiv raka jer oni često smanjuju broj krvnih stanica;
- ako imate znakove infekcije (vrućica, zimica itd.). U slučaju liječenja melfalanom, Vaš liječnik može propisati lijekove kao što su antibiotici, antifungici ili protuvirusni lijekovi radi sprječavanja infekcija. Vaš liječnik može razmotriti i davanje krvnih pripravaka (primjerice, crvenih krvnih stanica i trombocita);
- ako ćete se cijepiti ili ste nedavno cijepljeni. To je zato što određena atenuirana živa cjepiva (kao što su poliomijelitis, ospice, zaušnjaci i rubeola) mogu prouzročiti infekciju dok se liječite melfalanom;
- ako imate problema s funkcijom bubrega ili zatajenje bubrega (bubrezi ne rade kako bi trebali). U tom slučaju se doza lijeka PHELINUN mora smanjiti;
- ako ste ikada imali krvni ugrušak u veni (tromboza). Upotreba melfalana u kombinaciji s lenalidomidom i prednisonom ili talidomidom ili deksametazonom može povećati rizik od razvoja krvnih ugrušaka. Liječnik Vam može dati lijekove kako bi spriječio da dođe do toga.

Odgovarajuća hidratacija i prisilna diureza (velike količine tekućina koje se daju u venu ukapavanjem) preporučuju se kad primete melfalan.

Djeca i adolescenti

Izglednije je da će djeca i adolescenti razviti ozbiljne komplikacije s disanjem i probavne komplikacije. Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite poteškoće pri disanju ili probavne poremećaje.

Melfalan se ne smije primjenjivati kao lijek za pripremu prije presađivanja matičnih krvnih stanica u adolescenata starijih od 12 godina s akutnom mijeloidnom leukemijom.

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost primjene melfalana kao lijeka za pripremu prije presađivanja matičnih krvnih stanica u djece mlađe od 2 godine za liječenje akutne mijeloidne leukemije i akutne limfoblastične leukemije.

Drugi lijekovi i PHELINUN

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući one koji se dobivaju bez recepta.

Osobito obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku:

- drugi citotoksični lijekovi (kemoterapija)
- cijepljenje ili ako ste se nedavno cijepili (vidjeti upozorenja i mjere opreza) zbog moguće opće bolesti koja može završiti smrtnim ishodom
- nalidiksična kiselina (antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija urinarnog trakta). Može prouzročiti hemoragijski enterokolitis sa smrtnim ishodom u djece kad se primjenjuje u kombinaciji s melfalanom
- busulfan (koristi se za liječenje određene vrste raka). Prijavljeno je da u djece primjena melfalana manje od 24 sata nakon posljednje primjene busulfana kroz usta može utjecati na razvoj toksičnosti.

Slučajevi oštećenja funkcije bubrega prijavljeni su kad se ciklosporin primjenjuje za sprječavanje reakcije presatka na domaćina nakon presađivanja matičnih krvnih stanica.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

U trudnica je presađivanje matičnih krvnih stanica kontraindicirano. U slučaju drugih indikacija ne preporučuje se liječenje melfalanom tijekom trudnoće jer može prouzročiti trajno oštećenje fetusa.

Ako ste već trudni, važno je da razgovarate sa svojim liječnikom prije nego što uzmete melfalan. Vi i Vaš liječnik morat ćete razmotriti rizike i koristi liječenja melfalanom za Vas i Vaše dijete.

Morate poduzeti odgovarajuće kontracepcijske mjere opreza kako biste izbjegli trudnoću dok Vi ili Vaš partner uzimate melfalan te tijekom 6 mjeseci nakon toga.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se melfalan u mlijeko. Nemojte dojitij tijekom liječenja lijekom PHELINUN.

Plodnost

Melfalan može utjecati na jajnike ili spermije, što može prouzročiti neplodnost (nemogućnost imanja djece).

U žena može doći do prekida ovulacije, a s time i menstruacije (amenoreja). Kako ukazuju rezultati ispitivanja na životinjama, u muškaraca može doći do nedostatka ili male količine spermija koji mogu preživjeti. Stoga se muškarcima preporučuje da se posavjetuju o pohrani spermija prije početka liječenja.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Preporučuje se da muškarci i žene koji primaju melfalan moraju primjenjivati učinkovite kontracepcijske mjere opreza tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon toga.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može prouzročiti mučninu i povraćanje, što može smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilom ili strojevima. Ovaj lijek sadrži i alkohol, što će vjerojatno utjecati na djecu i adolescente (vidjeti dodatne informacije u nastavku).

PHELINUN sadrži etanol (alkohol)

Ovaj lijek sadrži 0,4 g alkohola (etanola) u jednoj bočici s otapalom, što odgovara 42 mg/ml (0,42 % w/v). Količina alkohola u bočici otapala ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u 10 ml piva ili 4 ml vina.

Odrasli

Nije vjerojatno da će količina alkohola u ovom lijeku utjecati na odrasle osobe.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinke drugih lijekova.

Obratite se liječniku ili ljekarniku ako uzimate druge lijekove.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek. Također pogledajte prethodno navedene informacije u odjeljku o trudnoći.

Ako ste ovisni o alkoholu, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Količina alkohola u ovom lijeku vjerojatno će utjecati na djecu i adolescente. Ti učinci mogu obuhvaćati osjećaj pospanosti i promjene u ponašanju. Također može imati utjecaja na njihovu sposobnost koncentracije i sudjelovanja u tjelesnim aktivnostima. Ako imate epilepsiju ili probleme s funkcijom jetre, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinke drugih lijekova.

Obratite se liječniku ili ljekarniku ako uzimate druge lijekove.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek. Također pogledajte prethodno navedene informacije u odjeljku o trudnoći.

Ako ste ovisni o alkoholu, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

PHELINUN sadrži propilenglikol

Ovaj lijek sadrži 6,2 g propilenglikola u svakih 10 ml otapala, što odgovara količini od 0,62 g/ml.

Ako je Vaše dijete mlađe od 5 godina, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što mu primijene ovaj lijek, posebice ako uzima druge lijekove koji sadrže propilenglikol ili alkohol.

Ako ste trudni ili dojite, nemojte uzimati ovaj lijek osim ako Vam je to preporučio liječnik. Također pogledajte prethodno navedene informacije u odjeljku o trudnoći.

Ako imate bolest jetre ili bubrega, nemojte uzimati ovaj lijek osim ako Vam je to preporučio liječnik. Liječnik može provesti dodatne pretrage dok uzimate ovaj lijek.

Propilenglikol sadržan u ovom lijeku može imati jednake učinke kao i uzimanje alkohola te povećati vjerojatnost pojave nuspojava.

Primitite ovaj lijek samo ako Vam je to preporučio liječnik. Liječnik može provesti dodatne pretrage dok uzimate ovaj lijek.

PHELINUN sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati PHELINUN

PHELINUN će uvijek primjenjivati zdravstveni radnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka ili presađivanju matičnih stanica.

Vaš liječnik izračunat će dozu lijeka PHELINUN na temelju površine Vašeg tijela ili tjelesne težine i Vaše bolesti te na temelju bubrežne funkcije.

Kad se PHELINUN primjenjuje kao lijek prije presađivanja matičnih krvnih stanica, uvijek se primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima.

Primjena u odraslih

Preporučeni je raspon doze između 100 i 200 mg/m² površine tijela. Doza se može podijeliti na jednake dijelove tijekom 2 ili 3 uzastopna dana.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Režim doziranja je sljedeći: jedna doza između 100 i 240 mg/m² površine tijela. Doza se može podijeliti na jednake dijelove tijekom 2 ili 3 uzastopna dana.

Primjena u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega

Doza je obično niža ovisno o težini problema s funkcijom bubrega.

Primjena

PHELINUN će se primjenjivati infuzijom (ukapavanjem) u venu.

Ako se PHELINUN slučajno infuzijom primijeni izvan vene i u okolno tkivo ili iscuri iz vene u okolno tkivo, primjena lijeka PHELINUN mora se odmah prekinuti jer to može prouzročiti teško oštećenje tkiva. To obično rezultira bolovima kao što su žarenje i peckanje. Ako bolesnici ne mogu izraziti da osjećaju bol, moraju se primijetiti drugi znakovi, kao što su crvenilo i oticanje mjesta primjene injekcije, ako do njih dođe.

Ako ste primili više lijeka PHELINUN nego što ste trebali

Ako smatrate da ste primili preveliku dozu ili ste propustili dozu, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Morate se odmah obratiti liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcija presatka na domaćina nakon presađivanja matičnih krvnih stanica (pri čemu presađene stanice napadaju Vaše tijelo, što potencijalno ugrožava život)
- smanjenje broja krvnih stanica i trombocita u krvotoku, što može dovesti do anemije (smanjenje broja crvenih krvnih stanica), neuobičajenog krvarenja, modrica
- alopecija (gubitak kose) – kod visokih doza.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- infekcija, ponekad teška i opasna po život
- krvarenje u probavnom traktu
- mučnina
- povraćanje
- proljev
- upale usne šupljine i područja oko usana (stomatitis)
- disfunkcija dvaju ili više sustava organa koja može prouzročiti nelagodu i biti opasna po život
- vrućica, zimica
- izostanak mjesečnica (amenoreja)
- poremećaji reproduktivne funkcije žena koji mogu prouzročiti disfunkciju jajnika i prijevremenu menopauzu
- u muškaraca: nedostatak spermija u sjemenu (azoospermija)
- alopecija (gubitak kose) – kod normalnih doza.

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- septički šok
- progresija, relaps ili povratak raka, pojava novog raka
- leukemija, mijelodisplastični sindrom (određena vrsta raka krvi)
- poremećaji dišnog sustava: zatajenje disanja, nedostatak zraka (akutni respiratorni distress sindrom), upala pluća (pneumonitis, sindrom idiopatske pneumonije), zadebljanje tkiva u plućima (intersticijska bolest pluća, plućna fibroza), krvarenje u plućima
- stvaranje krvnih ugrušaka u malim krvnim žilama po cijelom tijelu, što oštećuje mozak, bubrege i srce
- krvarenje u mozgu
- poremećaji funkcije jetre: toksično oštećenje jetre, blokiranje jetrene vene
- poremećaji kože: crvenilo kože s malim konfluentnim kvržicama (makulopapularni osip)
- oštećenje bubrega (akutno oštećenje bubrega, nefrotski sindrom), smanjena bubrežna funkcija.

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba):

- teške alergijske reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom; znakovi mogu obuhvaćati koprivnjaču, oteklinu, izbijanje kožnih promjena, gubitak svijesti, otežano disanje, nizak krvni tlak, zatajenje srca i smrt
- kolaps (zbog srčanog aresta)
- svrbež
- problemi s funkcijom jetre koji se mogu uočiti u nalazu krvi ili prouzročiti žuticu (žutilo bjeloočnica i kože)
- bolest u kojoj dolazi do prerane razgradnje crvenih krvnih stanica; to može prouzročiti snažan osjećaj umora, gubitak daha i omaglicu te glavobolju ili žutilo kože ili očiju

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- kardiovaskularni poremećaji: promjene i poremećaji u sposobnosti srca da pumpa, što uzrokuje zadržavanje tekućine, nedostatak zraka, osjećaj umora (zatajenje srca, kardiomiopatija) i upalu oko srca (perikardijalni izljev)
- povišeni krvni tlak u plućnim arterijama
- upala mjehura s krvlju u mokraći
- teške upalne i imunološke komplikacije (hemofagocitna limfocitocitoza)
- teško oštećenje kože (npr. lezije, bule, stvaranje ljuskica u teškim slučajevima ljuštenja) koje se potencijalno pojavljuje po cijeloj površini tijela i koje može biti opasno po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- povišena razina kreatinina u krvi
- krvarenje
- krvni ugrušci koji se stvaraju u dubokoj veni, posebice u nogama (duboka venska tromboza) i zatvaranje plućne arterije (plućna embolija).

Bolesnici s ozbiljnom bolesti krvi mogu osjetiti vrućinu ili trnce.

Izglednije je da će djeca i adolescenti razviti teške komplikacije s disanjem i probavne komplikacije.

Ako primijetite bilo kakve nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi ili ako bilo koja nuspojava postane ozbiljna, obavijestite liječnika ili ljekarnika.

Prijavlivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati PHELINUN

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne odlagati u hladnjak.

Bočice čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**Što PHELINUN sadrži**

- Djelatna tvar je melfalan. Jedna bočica praška sadrži 50 mg melfalana (kao melfalanklorid). Nakon rekonstitucije s 10 ml otapala, konačna koncentracija otopine je 5 mg/ml melfalana.
- Drugi sastojci su:
 - prašak: kloridna kiselina i povidon,
 - otapalo: voda za injekcije, propilenglikol, etanol i natrijev citrat (vidjeti dio 2.).

Kako PHELINUN izgleda i sadržaj pakiranja

PHELINUN je prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju.

Prašak je isporučen u bočici od prozirnog stakla s bijelim do blijedožutim praškom ili kolačem. Otapalo je bezbojna bistra otopina isporučena u bočici od prozirnog stakla.

Jedno pakiranje lijeka PHELINUN sadrži: jednu bočicu s 50 mg praška (melfalan) i jednu bočicu s 10 ml otapala.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italija
Tel: +39 0331581111

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u mjesec GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>
Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

PHELINUN 50 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Kao i kod svake visoke doze kemoterapije, priprema ovog lijeka i rukovanje njime zahtijeva niz mjera opreza kako bi se osigurala zaštita zdravstvenih radnika i njihova okruženja, uzimajući u obzir sigurnosne uvjete potrebne za bolesnika.

Osim uobičajenih mjera opreza za očuvanje sterilnosti lijekova koji se primjenjuju u obliku injekcije, potrebno je:

- odjenuti odjeću dugih rukava i s pripijenim manšetama u cilju sprječavanja prskanja otopine po koži;
- nositi jednokratnu kiruršku masku i zaštitne naočale;
- staviti jednokratne rukavice nakon aseptičnog pranja ruku;
- pripremiti otopinu u namjenskom području;
- prekinuti infuziju u slučaju ekstravazacije;
- zbrinuti materijale korištene u pripremi otopine (štrcaljke, komprese, štitnici, bočica) u spremnicima za tu namjenu;
- uništiti kontaminirani otpad;
- oprezno rukovati izlučevinama i povraćenim sadržajem.

Ako PHELINUN slučajno dođe u dodir s kožom, kožu je potrebno odmah temeljito oprati sapunom i vodom.

U slučaju slučajnog kontakta s očima ili sluznicama, obilno isprati vodom.

Potrebno je izbjegavati udisanje lijeka.

Trudnice moraju izbjegavati rukovanje citotoksičnim lijekovima.

Tromboembolijske komplikacije

Profilaksa tromboze mora se primjenjivati tijekom najmanje prvih 5 mjeseci liječenja, posebice u bolesnika u kojih postoji veći rizik od tromboze. Odluku o poduzimanju antitrombotskih profilaktičkih mjera potrebno je donijeti nakon temeljite procjene osnovnih rizika za svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ako se u bolesnika pojave tromboembolijske komplikacije, liječenje se mora zaustaviti i mora se započeti sa standardnom antikoagulantnom terapijom. Čim se bolesnik stabilizira antikoagulantnom terapijom, a komplikacije izazvane tromboembolijskim incidentom budu pod kontrolom, može se primijeniti melfalan u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom, ili se primjena talidomida i prednizona ili deksametazona može nastaviti u izvornoj dozi ovisno o procjeni omjera koristi i rizika. Bolesnik mora nastaviti s antikoagulantnom terapijom tijekom liječenja melfalanom.

Doziranje

Odrasli

Multipli mijelom, zloćudni limfom (Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom), akutna limfoblastična i mijeloblastična leukemija (ALL i AML), rak jajnika i adenokarcinom mliječne žlijezde u visokoj dozi

Režim doziranja je sljedeći: jedna doza između 100 i 200 mg/m² površine tijela (otprilike od 2,5 do 5,0 mg/kg tjelesne težine). Doza se može podijeliti na jednake dijelove tijekom 2 ili 3 uzastopna dana. Autologna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica potrebna je nakon doza iznad 140 mg/m² površine tijela.

Maligne hematološke bolesti prije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica

Preporučena doza je 140 mg/m² kao jedna dnevna infuzija ili 70 mg/m² jednom na dan tijekom dva uzastopna dana.

Pedijatrijska populacija

Akutna limfoblastična i mijeloblastična leukemija u visokoj dozi

Režim doziranja je sljedeći: jedna doza između 100 i 200 mg/m² površine tijela (otprilike od 2,5 do 5,0 mg/kg tjelesne težine). Doza se može podijeliti na jednake dijelove tijekom 2 ili 3 uzastopna dana. Autologna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica potrebna je nakon doza iznad 140 mg/m² površine tijela.

Neuroblastom u djece

Preporučena doza za konsolidaciju odgovora dobivenog konvencionalnim liječenjem jest jedna doza između 100 mg/m² i 240 mg/m² površine tijela (ponekad podijeljena podjednako tijekom 3 uzastopna dana) zajedno s autolognom transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. Infuzija se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s radioterapijom i/ili drugim citotoksičnim lijekovima.

Hematološke bolesti prije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica

Preporučena doza navedena je u nastavku:

- maligne hematološke bolesti: 140 mg/m² kao jedna dnevna infuzija;
- nemaligne hematološke bolesti: 140 mg/m² kao jedna dnevna infuzija ili 70 mg/m² jednom na dan tijekom dva uzastopna dana.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne postoji preporuka za doziranje lijeka PHELINUN u starijih osoba.

Međutim, u starijih se osoba primjenjuju česte konvencionalne doze melfalana.

Iskustvo s primjenom visokih doza melfalana u starijih bolesnika je ograničeno. Stoga je potrebno pripaziti kako bi se osiguralo odgovarajuće funkcionalno stanje bolesnika i funkcija organa prije primjene visoke doze melfalana u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Doziranje se mora prilagoditi u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Klirens melfalana, iako varijabilan, može biti smanjen oštećenjem funkcije bubrega.

Visoka doza melfalana, zajedno sa spašavanjem hematopoetskih matičnih stanica, uspješno se primjenjuje čak i u bolesnika u terminalnoj fazi zatajenja bubrega koji ovise o dijalizi.

U slučaju visokih intravenskih doza melfalana (od 100 do 240 mg/m² površine tijela), potreba za smanjenjem doze ovisi o stupnju oštećenja funkcije bubrega, o tome jesu li hematopoetske matične stanice vraćene i o terapijskim potrebama. Injekcija melfalana ne smije se primijeniti bez spašavanja hematopoetskih matičnih stanica pri dozama iznad 140 mg/m².

Priprema otopine lijeka PHELINUN

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove odstupanja u kakvoći.

PHELINUN se mora pripremiti na temperaturi nižoj od 25 °C tako da se liofilizirani prašak rekonstituiru s 10 ml otopala i odmah snažno protrese do dobivanja bistre otopine bez vidljivih čestica. Smiju se upotrijebiti samo bistré otopine bez čestica.

Ako se koncentrat ne primijeni u brzopropuštajuću otopinu za infuziju kroz otvor za injekciju, rekonstituirana otopina mora se prije primjene dodatno razrijediti odgovarajućim volumenom otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju kako bi se dobila konačna koncentracija između 0,45 i 4,0 mg/ml.

PHELINUN koncentrat i otopina imaju ograničenu stabilnost i moraju se pripremiti neposredno prije primjene. Najdulje vremensko razdoblje između rekonstitucije i razrjeđivanja u otopini natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju i dovršetka infuzije jest 1 sat i 30 min.

PHELINUN nije kompatibilan s otopinama za infuziju koje sadrže glukozu.

Preporučuje se da se upotrebljava samo otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Ako se u rekonstituiranim ili razrijeđenim otopinama pojavi vidljivo zamućenje ili kristalizacija, pripravak se mora baciti.

Način primjene

PHELINUN je namijenjen samo za intravensku primjenu.

Rizik od ekstravazacije može se uočiti kad se PHELINUN primjenjuje perifernim intravenskim putem. U slučaju ekstravazacije primjena se mora odmah prekinuti i potrebno je koristiti se centralnim venskim pristupom.

Preporučuje se da se PHELINUN kao koncentrat (5 mg/ml) polako ubrizgava u brzopropuštajuću otopinu za infuziju kroz otvor za injekciju.

Ako se visoka doza lijeka PHELINUN primjenjuje uz transplantaciju ili bez nje, preporučuje se primjena razrijeđene otopine putem centralnog venskog pristupa kako bi se izbjegla ekstravazacija. Ako sporo ubrizgavanje koncentrata (5 mg/ml) u brzopropuštajuću otopinu za infuziju nije prikladno, PHELINUN smije biti primijenjen dodatno razrijeđen otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju u vrećici za infuziju, kao spora infuzija.

Kad se PHELINUN dodatno razrijedi u otopini za infuziju, dolazi do smanjenja njegove stabilnosti, a stopa razgradnje ubrzano se povećava s povećanjem temperature.

Preporučuje se da se infuzija primjenjuje na temperaturi ispod 25 °C.

Zbrinjavanje

Svaka otopina koja se ne iskoristi nakon 1,5 sati mora se baciti u skladu sa standardnim smjericama za rukovanje citotoksičnim lijekovima i njihovo zbrinjavanje.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

PHELINUN 200 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju melfalan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PHELINUN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite PHELINUN
3. Kako primjenjivati PHELINUN
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati PHELINUN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PHELINUN i za što se koristi

PHELINUN sadrži djelatnu tvar pod nazivom melfalan koja pripada skupini tzv. citotoksičnih lijekova (naziva se i kemoterapija), a djeluje smanjenjem broja određenih stanica.

PHELINUN se može primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima ili ozračivanjem cijelog tijela za liječenje:

- različitih vrsta raka koštane srži: multiplog mijeloma, akutne limfoblastične leukemije (poznate i pod nazivom akutna limfocitna leukemija, ALL) i akutne mijeloične leukemije (AML);
- zloćudnog limfoma (Hodgkinova limfoma i ne-Hodgkinova limfoma), raka koji pogađa određene vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfociti (stanice koje se bore protiv infekcija);
- neuroblastoma, vrste raka koji raste iz neuobičajenih živčanih stanica u tijelu;
- uznapredovalog raka jajnika;
- uznapredovalog raka dojke.

PHELINUN se, u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima, primjenjuje i kao lijek za pripremu prije presađivanja matičnih krvnih stanica radi liječenja raka krvi u odraslih osoba te raka i dobroćudnih poremećaja krvi u pedijatrijskoj populaciji.

2. Što morate znati prije nego primite PHELINUN

Ako imate bilo kakve sumnje, slobodno zatražite savjet od liječnika.

Ne smijete primiti lijek PHELINUN

- ako ste alergični na melfalan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako ste trudni (samo za liječenje prije presađivanja krvnih matičnih stanica) ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Ako se budete liječili melfalanom, bit će provedeno pažljivo praćenje krvi jer je ovaj lijek snažan citotoksik koji dovodi do velikog smanjenja broja krvnih stanica.

Prije liječenja melfalanom, obavijestite liječnika ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas:

- ako ste nedavno podvrgnuti radioterapiji ili ste uzimali lijekove protiv raka jer oni često smanjuju broj krvnih stanica;
- ako imate znakove infekcije (vrućica, zimica itd.). U slučaju liječenja melfalanom, Vaš liječnik može propisati lijekove kao što su antibiotici, antifungici ili protuvirusni lijekovi radi sprječavanja infekcija. Vaš liječnik može razmotriti i davanje krvnih pripravaka (primjerice, crvenih krvnih stanica i trombocita);
- ako ćete se cijepiti ili ste nedavno cijepljeni. To je zato što određena atenuirana živa cjepiva (kao što su poliomijelitis, ospice, zaušnjaci i rubeola) mogu prouzročiti infekciju dok se liječite melfalanom;
- ako imate problema s funkcijom bubrega ili zatajenje bubrega (bubrezi ne rade kako bi trebali). U tom slučaju se doza lijeka PHELINUN mora smanjiti;
- ako ste ikada imali krvni ugrušak u veni (tromboza). Upotreba melfalana u kombinaciji s lenalidomidom i prednisonom ili talidomidom ili deksametazonom može povećati rizik od razvoja krvnih ugrušaka. Liječnik Vam može dati lijekove kako bi spriječio da dođe do toga.

Odgovarajuća hidratacija i prisilna diureza (velike količine tekućina koje se daju u venu ukapavanjem) preporučuju se kad primete melfalan.

Djeca i adolescenti

Izglednije je da će djeca i adolescenti razviti ozbiljne komplikacije s disanjem i probavne komplikacije. Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite poteškoće pri disanju ili probavne poremećaje.

Melfalan se ne smije primjenjivati kao lijek za pripremu prije presađivanja matičnih krvnih stanica u adolescenata starijih od 12 godina s akutnom mijeloičnom leukemijom.

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost primjene melfalana kao lijeka za pripremu prije presađivanja matičnih krvnih stanica u djece mlađe od 2 godine za liječenje akutne mijeloične leukemije i akutne limfoblastične leukemije.

Drugi lijekovi i PHELINUN

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući one koji se dobivaju bez recepta.

Osobito obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku:

- drugi citotoksični lijekovi (kemoterapija)
- cijepljenje ili ako ste se nedavno cijepili (vidjeti upozorenja i mjere opreza) zbog moguće opće bolesti koja može završiti smrtnim ishodom
- nalidiksična kiselina (antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija urinarnog trakta). Može prouzročiti hemoragijski enterokolitis sa smrtnim ishodom u djece kad se primjenjuje u kombinaciji s melfalanom
- busulfan (koristi se za liječenje određene vrste raka). Prijavljeno je da u djece primjena melfalana manje od 24 sata nakon posljednje primjene busulfana kroz usta može utjecati na razvoj toksičnosti.

Slučajevi oštećenja funkcije bubrega prijavljeni su kad se ciklosporin primjenjuje za sprječavanje reakcije presatka na domaćina nakon presađivanja matičnih krvnih stanica.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

U trudnica je presađivanje matičnih krvnih stanica kontraindicirano. U slučaju drugih indikacija ne preporučuje se liječenje melfalanom tijekom trudnoće jer može prouzročiti trajno oštećenje fetusa.

Ako ste već trudni, važno je da razgovarate sa svojim liječnikom prije nego što uzmete melfalan. Vi i Vaš liječnik morat ćete razmotriti rizike i koristi liječenja melfalanom za Vas i Vaše dijete.

Morate poduzeti odgovarajuće kontracepcijske mjere opreza kako biste izbjegli trudnoću dok Vi ili Vaš partner uzimate melfalan te tijekom 6 mjeseci nakon toga.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se melfalan u mlijeko. Nemojte dojitij tijekom liječenja lijekom PHELINUN.

Plodnost

Melfalan može utjecati na jajnike ili spermije, što može prouzročiti neplodnost (nemogućnost imanja djece).

U žena može doći do prekida ovulacije, a s time i menstruacije (amenoreja). Kako ukazuju rezultati ispitivanja na životinjama, u muškaraca može doći do nedostatka ili male količine spermija koji mogu preživjeti. Stoga se muškarcima preporučuje da se posavjetuju o pohrani spermija prije početka liječenja.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Preporučuje se da muškarci i žene koji primaju melfalan moraju primjenjivati učinkovite kontracepcijske mjere opreza tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon toga.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može prouzročiti mučninu i povraćanje, što može smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilom ili strojevima. Ovaj lijek sadrži i alkohol, što će vjerojatno utjecati na djecu i adolescente (vidjeti dodatne informacije u nastavku).

PHELINUN sadrži etanol (alkohol)

Ovaj lijek sadrži 1,6 g alkohola (etanola) u jednoj bočici s otapalom, što odgovara 42 mg/ml (0,42 % w/v). Količina alkohola u bočici otapala ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u 40 ml piva ili 17 ml vina.

Odrasli

Nije vjerojatno da će količina alkohola u ovom lijeku utjecati na odrasle osobe.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinke drugih lijekova.

Obratite se liječniku ili ljekarniku ako uzimate druge lijekove.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek. Također pogledajte prethodno navedene informacije u odjeljku o trudnoći.

Ako ste ovisni o alkoholu, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Količina alkohola u ovom lijeku vjerojatno će utjecati na djecu i adolescente. Ti učinci mogu obuhvaćati osjećaj pospanosti i promjene u ponašanju. Također može imati utjecaja na njihovu sposobnost koncentracije i sudjelovanja u tjelesnim aktivnostima. Ako imate epilepsiju ili probleme s funkcijom jetre, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinke drugih lijekova.

Obratite se liječniku ili ljekarniku ako uzimate druge lijekove.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek. Također pogledajte prethodno navedene informacije u odjeljku o trudnoći.

Ako ste ovisni o alkoholu, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

PHELINUN sadrži propilenglikol

Ovaj lijek sadrži 24,9 g propilenglikola u svakih 40 ml otapala, što odgovara količini od 0,62 g/ml.

Ako je Vaše dijete mlađe od 5 godina, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što mu primijene ovaj lijek, posebice ako uzima druge lijekove koji sadrže propilenglikol ili alkohol.

Ako ste trudni ili dojite, nemojte uzimati ovaj lijek osim ako Vam je to preporučio liječnik. Također pogledajte prethodno navedene informacije u odjeljku o trudnoći.

Ako imate bolest jetre ili bubrega, nemojte uzimati ovaj lijek osim ako Vam je to preporučio liječnik. Liječnik može provesti dodatne pretrage dok uzimate ovaj lijek.

Propilenglikol sadržan u ovom lijeku može imati jednake učinke kao i uzimanje alkohola te povećati vjerojatnost pojave nuspojava.

Primitite ovaj lijek samo ako Vam je to preporučio liječnik. Liječnik može provesti dodatne pretrage dok uzimate ovaj lijek.

PHELINUN sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 62,52 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u svakoj bočici. To je istovjetno količini od 3 % najvećeg preporučenog dnevnog unosa natrija u prehrani za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati PHELINUN

PHELINUN će uvijek primjenjivati zdravstveni radnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka ili presađivanju matičnih stanica.

Vaš liječnik izračunat će dozu lijeka PHELINUN na temelju površine Vašeg tijela ili tjelesne težine i Vaše bolesti te na temelju bubrežne funkcije.

Kad se PHELINUN primjenjuje kao lijek prije presađivanja matičnih krvnih stanica, uvijek se primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima.

Primjena u odraslih

Preporučeni je raspon doze između 100 i 200 mg/m² površine tijela. Doza se može podijeliti na jednake dijelove tijekom 2 ili 3 uzastopna dana.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Režim doziranja je sljedeći: jedna doza između 100 i 240 mg/m² površine tijela. Doza se može podijeliti na jednake dijelove tijekom 2 ili 3 uzastopna dana.

Primjena u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega

Doza je obično niža ovisno o težini problema s funkcijom bubrega.

Primjena

PHELINUN će se primjenjivati infuzijom (ukapavanjem) u venu.

Ako se PHELINUN slučajno infuzijom primijeni izvan vene i u okolno tkivo ili iscure iz vene u okolno tkivo, primjena lijeka PHELINUN mora se odmah prekinuti jer to može prouzročiti teško oštećenje tkiva. To obično rezultira bolovima kao što su žarenje i peckanje. Ako bolesnici ne mogu izraziti da osjećaju bol, moraju se primijetiti drugi znakovi, kao što su crvenilo i oticanje mjesta primjene injekcije, ako do njih dođe.

Ako ste primili više lijeka PHELINUN nego što ste trebali

Ako smatrate da ste primili preveliku dozu ili ste propustili dozu, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Morate se odmah obratiti liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcija presatka na domaćina nakon presađivanja matičnih krvnih stanica (pri čemu presađene stanice napadaju Vaše tijelo, što potencijalno ugrožava život)
- smanjenje broja krvnih stanica i trombocita u krvotoku, što može dovesti do anemije (smanjenje broja crvenih krvnih stanica), neuobičajenog krvarenja, modrica
- alopecija (gubitak kose) – kod visokih doza.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- infekcija, ponekad teška i opasna po život
- krvarenje u probavnom traktu
- mučnina
- povraćanje
- proljev
- upale usne šupljine i područja oko usana (stomatitis)
- disfunkcija dvaju ili više sustava organa koja može prouzročiti nelagodu i biti opasna po život
- vrućica, zimica
- izostanak mjesečnica (amenoreja)
- poremećaji reproduktivne funkcije žena koji mogu prouzročiti disfunkciju jajnika i prijevremenu menopauzu
- u muškaraca: nedostatak spermija u sjemenu (azoospermija)
- alopecija (gubitak kose) – kod normalnih doza.

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- septički šok
- progresija, relaps ili povratak raka, pojava novog raka
- leukemija, mijelodisplastični sindrom (određena vrsta raka krvi)
- poremećaji dišnog sustava: zatajenje disanja, nedostatak zraka (akutni respiratorni distress sindrom), upala pluća (pneumonitis, sindrom idiopatske pneumonije), zadebljanje tkiva u plućima (intersticijska bolest pluća, plućna fibroza), krvarenje u plućima
- stvaranje krvnih ugrušaka u malim krvnim žilama po cijelom tijelu, što oštećuje mozak, bubrege i srce
- krvarenje u mozgu
- poremećaji funkcije jetre: toksično oštećenje jetre, blokiranje jetrene vene
- poremećaji kože: crvenilo kože s malim konfluentnim kvržicama (makulopapularni osip)
- oštećenje bubrega (akutno oštećenje bubrega, nefrotski sindrom), smanjena bubrežna funkcija.

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba):

- teške alergijske reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom; znakovi mogu obuhvaćati koprivnjaču, oteklinu, izbijanje kožnih promjena, gubitak svijesti, otežano disanje, nizak krvni tlak, zatajenje srca i smrt
- kolaps (zbog srčanog aresta)
- svrbež
- problemi s funkcijom jetre koji se mogu uočiti u nalazu krvi ili prouzročiti žuticu (žutilo bjeloočnica i kože)
- bolest u kojoj dolazi do prerane razgradnje crvenih krvnih stanica; to može prouzročiti snažan osjećaj umora, gubitak daha i omaglicu te glavobolju ili žutilo kože ili očiju

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- kardiovaskularni poremećaji: promjene i poremećaji u sposobnosti srca da pumpa, što uzrokuje zadržavanje tekućine, nedostatak zraka, osjećaj umora (zatajenje srca, kardiomiopatija) i upalu oko srca (perikardijalni izljev)
- povišeni krvni tlak u plućnim arterijama
- upala mjehura s krvlju u mokraći
- teške upalne i imunološke komplikacije (hemofagocitna limfocitocitoza)
- teško oštećenje kože (npr. lezije, bule, stvaranje ljuskica u teškim slučajevima ljuštenja) koje se potencijalno pojavljuje po cijeloj površini tijela i koje može biti opasno po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- povišena razina kreatinina u krvi
- krvarenje
- krvni ugrušci koji se stvaraju u dubokoj veni, posebice u nogama (duboka venska tromboza) i zatvaranje plućne arterije (plućna embolija).

Bolesnici s ozbiljnom bolesti krvi mogu osjetiti vrućinu ili trnce.

Izglednije je da će djeca i adolescenti razviti teške komplikacije s disanjem i probavne komplikacije.

Ako primijetite bilo kakve nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi ili ako bilo koja nuspojava postane ozbiljna, obavijestite liječnika ili ljekarnika.

Prijavlivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati PHELINUN

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne odlagati u hladnjak.

Bočice čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PHELINUN sadrži

- Djelatna tvar je melfalan. Jedna bočica praška sadrži 200 mg melfalana (kao melfalanklorid). Nakon rekonstitucije s 40 ml otapala, konačna koncentracija otopine je 5 mg/ml melfalana.
- Drugi sastojci su:
 - prašak: kloridna kiselina i povidon,
 - otapalo: voda za injekcije, propilenglikol, etanol i natrijev citrat (vidjeti dio 2.).

Kako PHELINUN izgleda i sadržaj pakiranja

PHELINUN je prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju.

Prašak je isporučen u bočici od prozirnog stakla s bijelim do blijedožutim praškom ili kolačem. Otapalo je bezbojna bistra otopina isporučena u bočici od prozirnog stakla.

Jedno pakiranje lijeka PHELINUN sadrži: jednu bočicu s 200 mg praška (melfalan) i jednu bočicu s 40 ml otapala.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italija
Tel: +39 0331581111

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u mjesec GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

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

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

PHELINUN 200 mg prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju

Kao i kod svake visoke doze kemoterapije, priprema ovog lijeka i rukovanje njime zahtijeva niz mjera opreza kako bi se osigurala zaštita zdravstvenih radnika i njihova okruženja, uzimajući u obzir sigurnosne uvjete potrebne za bolesnika.

Osim uobičajenih mjera opreza za očuvanje sterilnosti lijekova koji se primjenjuju u obliku injekcije, potrebno je:

- odjenuti odjeću dugih rukava i s pripijenim manšetama u cilju sprječavanja prskanja otopine po koži;
- nositi jednokratnu kiruršku masku i zaštitne naočale;
- staviti jednokratne rukavice nakon aseptičnog pranja ruku;
- pripremiti otopinu u namjenskom području;
- prekinuti infuziju u slučaju ektravazacije;
- zbrinuti materijale korištene u pripremi otopine (štrcaljke, komprese, štitnici, bočica) u spremnicima za tu namjenu;
- uništiti kontaminirani otpad;
- oprezno rukovati izlučevinama i povraćenim sadržajem.

Ako PHELINUN slučajno dođe u dodir s kožom, kožu je potrebno odmah temeljito oprati sapunom i vodom.

U slučaju slučajnog kontakta s očima ili sluznicama, obilno isprati vodom.

Potrebno je izbjegavati udisanje lijeka.

Trudnice moraju izbjegavati rukovanje citotoksičnim lijekovima.

Tromboembolijske komplikacije

Profilaksa tromboze mora se primjenjivati tijekom najmanje prvih 5 mjeseci liječenja, posebice u bolesnika u kojih postoji veći rizik od tromboze. Odluku o poduzimanju antitrombotskih profilaktičkih mjera potrebno je donijeti nakon temeljite procjene osnovnih rizika za svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ako se u bolesnika pojave tromboembolijske komplikacije, liječenje se mora zaustaviti i mora se započeti sa standardnom antikoagulantnom terapijom. Čim se bolesnik stabilizira antikoagulantnom terapijom, a komplikacije izazvane tromboembolijskim incidentom budu pod kontrolom, može se primijeniti melfalan u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom, ili se primjena talidomida i prednizona ili deksametazona može nastaviti u izvornoj dozi ovisno o procjeni omjera koristi i rizika. Bolesnik mora nastaviti s antikoagulantnom terapijom tijekom liječenja melfalanom.

Doziranje

Odrasli

Multipli mijelom, zloćudni limfom (Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom), akutna limfoblastična i mijeloblastična leukemija (ALL i AML), rak jajnika i adenokarcinom mliječne žlijezde u visokoj dozi

Režim doziranja je sljedeći: jedna doza između 100 i 200 mg/m² površine tijela (otprilike od 2,5 do 5,0 mg/kg tjelesne težine). Doza se može podijeliti na jednake dijelove tijekom 2 ili 3 uzastopna dana. Autologna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica potrebna je nakon doza iznad 140 mg/m² površine tijela.

Maligne hematološke bolesti prije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica

Preporučena doza je 140 mg/m² kao jedna dnevna infuzija ili 70 mg/m² jednom na dan tijekom dva uzastopna dana.

Pedijatrijska populacija

Akutna limfoblastična i mijeloblastična leukemija u visokoj dozi

Režim doziranja je sljedeći: jedna doza između 100 i 200 mg/m² površine tijela (otprilike od 2,5 do 5,0 mg/kg tjelesne težine). Doza se može podijeliti na jednake dijelove tijekom 2 ili 3 uzastopna dana. Autologna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica potrebna je nakon doza iznad 140 mg/m² površine tijela.

Neuroblastom u djece

Preporučena doza za konsolidaciju odgovora dobivenog konvencionalnim liječenjem jest jedna doza između 100 mg/m² i 240 mg/m² površine tijela (ponekad podijeljena podjednako tijekom 3 uzastopna dana) zajedno s autolognom transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. Infuzija se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s radioterapijom i/ili drugim citotoksičnim lijekovima.

Hematološke bolesti prije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica

Preporučena doza navedena je u nastavku:

- maligne hematološke bolesti: 140 mg/m² kao jedna dnevna infuzija;
- nemaligne hematološke bolesti: 140 mg/m² kao jedna dnevna infuzija ili 70 mg/m² jednom na dan tijekom dva uzastopna dana.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne postoji preporuka za doziranje lijeka PHELINUN u starijih osoba.

Međutim, u starijih se osoba primjenjuju česte konvencionalne doze melfalana.

Iskustvo s primjenom visokih doza melfalana u starijih bolesnika je ograničeno. Stoga je potrebno pripaziti kako bi se osiguralo odgovarajuće funkcionalno stanje bolesnika i funkcija organa prije primjene visoke doze melfalana u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Doziranje se mora prilagoditi u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Klirens melfalana, iako varijabilan, može biti smanjen oštećenjem funkcije bubrega.

Visoka doza melfalana, zajedno sa spašavanjem hematopoetskih matičnih stanica, uspješno se primjenjuje čak i u bolesnika u terminalnoj fazi zatajenja bubrega koji ovise o dijalizi.

U slučaju visokih intravenskih doza melfalana (od 100 do 240 mg/m² površine tijela), potreba za smanjenjem doze ovisi o stupnju oštećenja funkcije bubrega, o tome jesu li hematopoetske matične stanice vraćene i o terapijskim potrebama. Injekcija melfalana ne smije se primijeniti bez spašavanja hematopoetskih matičnih stanica pri dozama iznad 140 mg/m².

Priprema otopine lijeka PHELINUN

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove odstupanja u kakvoći.

PHELINUN se mora pripremiti na temperaturi nižoj od 25 °C tako da se liofilizirani prašak rekonstituiru s 40 ml otopala i odmah snažno protrese do dobivanja bistre otopine bez vidljivih čestica. Smiju se upotrijebiti samo bistré otopine bez čestica.

Ako se koncentrat ne primijeni u brzopropuštajuću otopinu za infuziju kroz otvor za injekciju, rekonstituirana otopina mora se prije primjene dodatno razrijediti odgovarajućim volumenom otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju kako bi se dobila konačna koncentracija između 0,45 i 4,0 mg/ml.

PHELINUN koncentrat i otopina imaju ograničenu stabilnost i moraju se pripremiti neposredno prije primjene. Najdulje vremensko razdoblje između rekonstitucije i razrjeđivanja u otopini natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju i dovršetka infuzije jest 1 sat i 30 min.

PHELINUN nije kompatibilan s otopinama za infuziju koje sadrže glukozu.

Preporučuje se da se upotrebljava samo otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Ako se u rekonstituiranim ili razrijeđenim otopinama pojavi vidljivo замуćenje ili kristalizacija, pripravak se mora baciti.

Način primjene

PHELINUN je namijenjen samo za intravensku primjenu.

Rizik od ekstravazacije može se uočiti kad se PHELINUN primjenjuje perifernim intravenskim putem.

U slučaju ekstravazacije primjena se mora odmah prekinuti i potrebno je koristiti se centralnim venskim pristupom.

Preporučuje se da se PHELINUN kao koncentrat (5 mg/ml) polako ubrizgava u brzopropuštajuću otopinu za infuziju kroz otvor za injekciju.

Ako se visoka doza lijeka PHELINUN primjenjuje uz transplantaciju ili bez nje, preporučuje se primjena razrijeđene otopine putem centralnog venskog pristupa kako bi se izbjegla ekstravazacija. Ako sporo ubrizgavanje koncentrata (5 mg/ml) u brzopropuštajuću otopinu za infuziju nije prikladno, PHELINUN smije biti primijenjen dodatno razrijeđen otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju u vrećici za infuziju, kao spora infuzija.

Kad se PHELINUN dodatno razrijedi u otopini za infuziju, dolazi do smanjenja njegove stabilnosti, a stopa razgradnje ubrzano se povećava s povećanjem temperature.

Preporučuje se da se infuzija primjenjuje na temperaturi ispod 25 °C.

Zbrinjavanje

Svaka otopina koja se ne iskoristi nakon 1,5 sati mora se baciti u skladu sa standardnim smjericama za rukovanje citotoksičnim lijekovima i njihovo zbrinjavanje.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.