1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alkeran 2 mg, filmomhulde tabletten
Alkeran 50 mg Infuus, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITIEVE SAMENSTELLING

Elke Alkeran filmomhulde tablet bevat 2 mg melfalan.

Iedere Alkeran injectieflacon bevat 50 mg melfalan (als melfalanhydrochloride).

Na reconstitutie met bijgevoegd oplosmiddel bevat de oplossing 50 mg melfalan (als melfalanhydrochloride) per 10 ml oplossing (5 mg/ml). De pH is 6,5.

Hulpstoffen met bekend effect:
Alkeran infusie bevat 2,32 mmol (53,4 mg) natrium, 0,52 ml (0,4 mg) ethanol en 6,0 ml propyleenglycol per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Wit tot gebroken wit, 6,5 mm in diameter, rond biconvex met de inscriptie “GX EH3” aan één zijde en “A” aan de andere zijde.

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.
Wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder en heldere kleurloze oplossing met een alcoholachtige geur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alkeran als 2 mg filmomhulde tablet is bestemd voor de behandeling van:
- multipel myeloom;
- gevorderd ovariumadenocarcinoom;
- mammacarcinoom: hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met andere middelen (zie rubriek 5.1)

Alkeran 50 mg Infuus is bestemd voor de behandeling d.m.v. regionale arteriële perfusie van:
- gelokaliseerd maligne melanoom van de extremiteiten;
- gelokaliseerd sarcoom van de weke delen van de extremiteiten.

Alkeran kan in conventionele intraveneuze dosering worden toegepast bij de behandeling van:
- multipel myeloom: hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met andere cytotoxische middelen;
- gevorderd ovariumcarcinoom als monotherapie of, in combinatie met andere cytotoxische middelen (zie rubriek 5.1).

Alkeran kan in hoge intraveneuze dosering worden toegepast bij de behandeling van:
- multipel myeloom (zie rubriek 5.1);
- gevorderde neuroblastoom bij kinderen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen
Aangezien melfalan het beenmerg sterk kan remmen, dienen tijdens de behandeling frequent volledige bloedtellingen (bepalingen van hemoglobine, leukocytenaantal en trombocytenaantal) te worden verricht en dient de dosering zonodig te worden uitgesteld of verlaagd (zie rubriek 4.4).

De absorptie van Alkeran na orale toediening is variabel. Het kan daarom nodig zijn de dosering voorzichtig te verhogen totdat myelosuppressie wordt gezien, om zich ervan te verzekeren dat potentieel therapeutische spiegels worden bereikt.

Trombo-embolische complicaties
Tromboseprofylaxe dient ten minste de eerste 5 maanden van de behandeling te worden toegediend, met name bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombose. De beslissing om antitrombotische profylactische maatregelen te nemen dient genomen te worden na zorgvuldige beoordeling van de onderliggende risicofactoren bij de individuele patiënt (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Indien er bij de patiënte trombo-embolische complicaties optreden, dient de behandeling te worden gestaakt en dient standaard antistollingstherapie te worden gestart. Zodra de patiënt is gestabiliseerd op de antistollingstherapie en de complicaties van het trombo-embolische voorval onder controle zijn, kan melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide en prednison of dexamethason worden herstart in de oorspronkelijke dosis afhankelijk van de beoordeling van de voordelen en risico's. De patiënt moet doorgaan met de antistollingstherapie tijdens de melfalanbehandeling.

Wijze van toediening Alkeran 50 mg Infuus
Alkeran 50 mg Infuus is uitsluitend bestemd voor intraveneuze toediening, behalve in die gevallen dat regionale arteriële perfusie wordt toegepast.

Voor reconstitutie en eventuele verdunning van Alkeran 50 mg Infuus raadpleeg rubriek 6.6.

Als in de gereconstitueerde of verdunde oplossing voor infusie een zichtbare troebeling of kristallisatie optreedt, dient de oplossing niet meer te worden gebruikt, dan wel dient de verdere toediening gestaakt te worden. Restanten dienen te worden vernietigd (zie rubriek 6.6).

Wanneer Alkeran oplossing voor infusie wordt toegediend, dient voorzichtigheid te worden betracht teneinde eventuele extravasale toediening te voorkomen, omdat dit lokale weefselbeschadiging kan veroorzaken (zie ook rubriek 4.4). Om deze reden dient het middel niet direct in een perifeer vat te worden geïnjecteerd. Het wordt aanbevolen Alkeran oplossing voor infusie (eventueel verdund) langzaam toe te dienen via een koppelstuk in de slang van een snellopend infuus.
Wanneer de directe injectie in een snellopend infuus niet mogelijk is, kan Alkeran oplossing voor infusie worden toegediend na verdunning met infuusvloeistof.
In gevallen van een slechte toegankelijkheid van de perifere vaten dient het gebruik van een centrale veneuze lijn te worden overwogen (zie ook rubriek 4.4).

Voor de techniek van regionale arteriële perfusie dient de literatuur te worden geraadpleegd.

Bij hoge dosis melfalan via intraveneuze infusie, met of zonder haematopoëtische stamcel rescue therapie, wordt toediening via een centrale veneuze lijn aanbevolen.

Bescherm de patiënt bij intraveneuze toediening tegen uitwendig contact met de Alkeran oplossing voor infusie (zie rubriek 4.4).

Dosering bij volwassenen

Multipel myeloom

Orale toediening
Een gebruikelijk doseringsschema is 0,15 mg/kg lichaamsgewicht/dag oraal verdeeld over de dag gedurende vier dagen, herhaald met tussenpozen van zes weken. Voor andere doseringsschema's wordt naar de literatuur verwezen.

Toediening van de combinatie oraal Alkeran en prednison kan effectiever zijn dan Alkeran alleen. De combinatie wordt meestal intermitterend gegeven.

Langdurige behandelingen tot meer dan een jaar bij patiënten die reageren, lijken de resultaten niet te verbeteren.

Intraveneuze toediening
Alkeran als intraveneuze infusie wordt intermitterend toegepast, hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met andere cytotoxische middelen, in doses die variëren van 8–30 mg/m^2 lichaamsoppervlak en gegeven met tussenpozen van twee tot zes weken. Een aantal behandelschema's omvat tevens de toediening van prednison. Voor details wordt naar de literatuur verwezen.

Wanneer monotherapie wordt toegepast, is een gebruikelijk intraveneus doseringsschema 0,4 mg/kg lichaamsgewicht (16 mg/m^2 lichaamsoppervlak) herhaald met geschikte tussenpozen (bijv. eenmaal per vier weken) onder voorwaarde dat het perifere bloed zich hersteld heeft gedurende deze periode.

Hoge doses tussen 100-200 mg/m^2 lichaamsoppervlak (ongeveer 2,5 – 5,0 mg/kg lichaamsgewicht) worden gewoonlijk in een enkelvoudige intraveneuze dosis toegediend; een hematopoëtische stamcel rescue therapie wordt noodzakelijk na doses boven 140 mg/m^2 lichaamsoppervlak.

In geval van nierfunctiestoornissen dient de dosis met 50% te worden verminderd (zie onder nierfunctiestoornis).

Gezien de ernstige myelosuppressie door de hoge dosis melfalan injectie, dient deze behandeling slechts te worden uitgevoerd door ervaren specialisten, in speciale centra met geschikte faciliteiten (zie rubriek 4.4.).

Ovariumadenocarcinoom

Orale toediening
Een gebruikelijk doseringsschema is 0,2 mg/kg lichaamsgewicht/dag oraal, gedurende vijf dagen. Dit wordt om de vier tot acht weken herhaald, of zodra het beenmerg hersteld is.

Intraveneuze toediening
Wanneer Alkeran intraveneus als monotherapie wordt toegediend bij de behandeling van ovariumcarcinoom, wordt veelal een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht (ongeveer 40 mg/m^2 lichaamsoppervlak) met tussenpozen van vier weken toegepast.

In combinatie met andere cytotoxische middelen worden intraveneuze doses van 0,3 – 0,4 mg/kg lichaamsgewicht (12–16 mg/m^2 lichaamsoppervlak) met tussenpozen van vier tot zes weken toegepast.

Mammacarcinoom

Orale toediening
Alkeran wordt oraal gegeven in een dosering van 0,15 mg/kg lichaamsgewicht/dag of 6 mg/m^2 lichaamsoppervlak/dag gedurende vijf dagen met herhaling om de zes weken. De dosering wordt verlaagd bij het optreden van toxiciteit op het beenmerg.

Maligne melanoom

Perfusie

Regionale perfusie met Alkeran oplossing voor intraveneuze infusie onder hyperthermie wordt gebruikt als ondersteuning bij chirurgische behandeling van maligne melanoom in een vroeg stadium en als palliatieve behandeling van gevorderd, maar gelokaliseerd maligne melanoom.
Voor volledige gegevens betreffende de perfusietechniek en de daarbij gebruikte doseringsschema's wordt verwezen naar de literatuur.

Sarcoom van de weke delen

Perfusie
Regionale perfusie met Alkeran oplossing voor infusie onder hyperthermie wordt gebruikt bij de behandeling van alle stadia van gelokaliseerd sarcoom van de weke delen, meestal in combinatie met chirurgie.

Alkeran voor oplossing infusie wordt eveneens gegeven met dactinomycine.

Voor doseringsschema's wordt verwezen naar de literatuur.

Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt. Alkeran is in de conventionele dosering zelden bestemd voor kinderen; richtlijnen betreffende de dosering kunnen niet gegeven worden.

Gevorderd neuroblastoom tijdens de jeugd

Intraveneuze toediening
Doses tussen 100 en 240 mg/m^2 lichaamsoppervlak (soms gelijkelijk verdeeld over drie opeenvolgende dagen), samen met haematopoëtische stamcel rescue therapie worden toegepast zowel alleen als in combinatie met radiotherapie en/of andere cytotoxische geneesmiddelen.

Oudere mensen

Er zijn geen specifieke doseringsaanpassingen voor ouderen, ofschoon Alkeran frequent in conventionele doseringen wordt toegepast bij deze leeftijdsgroep.

De ervaring met het gebruik van hoge dosis melfalan bij ouderen is beperkt. De algehele conditie en orgaanstatus van de patiënt dient daarom te worden meegewogen, voordat aan ouderen een hoge dosis melfalan injectie wordt toegediend.

Nierfunctiestoornis

De klaring van melfalan is –ofschoon variabel– verminderd bij verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Orale toediening
Hoewel de huidige beschikbare farmacokinetische gegevens geen absolute aanbeveling rechtvaardigen ten aanzien van dosisreductie bij orale toediening van Alkeran aan patiënten met verminderde nierfunctie, kan voorzichtigheidshalve een lagere initiële dosis gegeven worden totdat de tolerantie is vastgesteld.

Intraveneuze toediening
Wanneer Alkeran intraveneus in conventionele intraveneneuze dosis (8-40 mg/m^2 lichaamsoppervlak) wordt toegepast, dient de initiële dosering met 50% te worden verlaagd bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis. De opvolgende dosering dient te worden vastgesteld op geleide van de hematologische respons.

Hoge dosis mét haematopoïetische stamcel rescue therapie wordt met succes toegepast, zelfs bij dialyse patiënten met terminaal nierfalen.

Patiënten met verminderde nierfunctie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden, aangezien zij mogelijk ten gevolge van uremie tevens beenmergdepressie hebben. Verlaging van de dosis kan dan noodzakelijk worden.

Er is bij myeloompatiënten met nierbeschadiging een voorbijgaande aanzienlijke verhoging van het ureumgehalte in het bloed gezien bij het begin van de behandeling met melfalan.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Alkeran is een cytotoxisch middel uit de klasse der alkylerende verbindingen dat slechts gebruikt dient te worden onder begeleiding van artsen, die ervaring hebben met de toepassing van dergelijke stoffen bij de behandeling van maligne aandoeningen.

Immunisatie met levende vaccins vergroot de kans op infectie bij patiënten met verlaagde immunocompetentie. Daarom wordt vaccinatie met levende vaccins ontraden.
Het toedienen en verwerken van Alkeran dient te gebeuren overeenkomstig de Richtlijnen Cytostatica (zie rubriek 6.6).

Parenterale toediening
De ogen, huid en slijmvliezen van de patiënt dienen te worden beschermd tegen contact met Alkeran oplossing voor infusie of verdunningen ervan; de patiënt dient echter niet onnodig verontrust te worden door de genomen maatregelen.

Het lichaam van de patiënt, kleding en beddegoed dienen te worden beschermd met een laag absorberend materiaal op een waterdichte laag.

Wanneer Alkeran oplossing voor infusie wordt toegediend dient voorzichtigheid te worden betracht teneinde eventuele extravasale toediening te voorkomen, omdat dit lokale weefselbeschadiging kan veroorzaken (zie rubriek 4.2). Het wordt aanbevolen om de melfalan injectieoplossing toe te dienen door langzaam te injecteren in een snellopende i.v. infusie via een schoongemaakte injectiepoort of via een centraal veneuze lijn.

Parenterale toediening van hoge doses Alkeran
Gezien de risico's en de vereiste ondersteunende zorg, dient toediening van hoge doses Alkeran oplossing voor infusie slechts te worden uitgevoerd door ervaren specialisten, in speciale centra met geschikte faciliteiten. Voordat een hoge dosis Alkeran oplossing voor infusie wordt toegediend, dient vast te staan dat de patiënt een voldoende goede conditie en orgaanstatus heeft.
Het dient te worden overwogen om aan patiënten, die hoge doses Alkeran oplossing voor infusie krijgen toegediend, profylactisch antibiotica en bloedproducten te geven.

Controle
Alkeran dient vanwege het risico van verhoogde toxiciteit in het beenmerg met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten, die recent zijn behandeld met radiotherapie of andere cytotoxische middelen.

Aangezien melfalan het beenmerg sterk kan remmen, dienen tijdens de behandeling frequent volledige bloedtellingen (bepalingen van hemoglobine, leukocytenaantal en trombocytenaantal) te worden verricht en dient de dosering zonodig te worden uitgesteld of verlaagd (zie rubriek 4.2).

De toediening van Alkeran dient tijdelijk onderbroken te worden wanneer het aantal leukocyten en/of trombocyten in abnormale mate daalt, omdat ook na het staken van de behandeling het aantal leukocyten en trombocyten nog enige tijd kan teruglopen.

De dosis-beperkende toxiciteit bij patiënten die hoge doses intraveneus melfalan in combinatie met hematopoetische stamcel rescue therapie ontvangen wordt bepaald door de incidentie van diarree, braken en stomatitis. Cyclofosfamide voorbehandeling blijkt de ernst van de gastro-intestinale beschadiging, geïnduceerd door hoge-dosis melfalan, te reduceren.

Nierfunctiestoornis
Klaring van Alkeran kan zijn gereduceerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie, die ook uremische beenmergsuppressie kunnen hebben. Verlaging van de dosering kan daarom noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2) en deze patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd.

Tijdelijke significante verhoging van de bloedureumspiegels wordt gezien in de vroege fase van melfalantherapie bij myelomapatiënten met nierfunctiestoornis.

Het gebruik van melfalan in een hoge dosering kan in potentie acuut nierletsel veroorzaken bij patiënten, vooral patiënten met onderliggende nierfunctievermindering en potentiële risicofactoren voor verminderde nierfunctie (bijv. gelijktijdig gebruik van nefrotoxische medicatie, amyloïdose enz).

Mutageniteit
Chromosoomafwijkingen zijn gezien bij patiënten, die met melfalan behandeld werden.

Carcinogeniteit (Tweede primaire maligniteit)

Acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastische syndromen (MDS)
Van Melfalan is, evenals van andere alkylerende agentia, gemeld dat het leukemogenisch is, vooral bij oudere patiënten na een lange combinatie therapie en radiotherapie. Er zijn meldingen van acute leukemie na een melfalan behandeling voor ziekten zoals amyloïdose, maligne melanoom, multipel myeloom, macroglobulinemie, koude agglutinine syndroom en eierstokkanker geweest.

Uit een vergelijkend onderzoek van patiënten met ovariumcarcinoom, die alkylerende stoffen toegediend kregen en patiënten, die deze niet kregen, is gebleken dat het gebruik van alkylerende stoffen, waaronder melfalan, de incidentie van acute leukemie duidelijk verhoogde.

Voor aanvang van de behandeling dient het leukemogene risico (AML en MDS) worden afgewogen tegen het potentiële therapeutische voordeel, met name indien het gebruik van melfalan in combinatie met thalidomide of lenalidomide en prednison wordt overwogen, aangezien is aangetoond dat deze combinaties het leukemogene risico vergroten. Vóór, tijdens en na de behandeling dient de arts de patiënt altijd te onderzoeken met de gebruikelijke metingen om kanker vroeg te kunnen opsporen en indien nodig een behandeling op te starten.

Solide tumoren
Het gebruik van alkylerende middelen is in verband gebracht met de ontwikkeling van een tweede primaire maligniteit (SPM). Met name melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison en, in mindere mate, in combinatie met thalidomide en prednison, is in verband gebracht met de verhoogde kans op solide SPM bij oudere patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom.

Alvorens te beginnen met de behandeling met melphalan dienen andere risicofactoren, zoals kenmerken van de patient (bijv. Radiotherapie, transplantatie), evenals milieurisicofactorien (bijv. Tabaksgebruik) van de individuele patient zorgvuldig overwogen te zijn.

Trombo-embolische complicaties

Het gebruik van melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide en prednison of dexamethason is geassocieerd met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties. Vooral bij

patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombose dienen antitrombotische profylactische maatregelen te worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 2 mmol (46 mg) natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit middel bevat 0,0416 mg alcohol (ethanol) per ml. De hoeveelheid per 10 ml in dit middel komt overeen met minder dan 11 ml bier of 5 ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Dit geneesmiddel bevat propyleenglycol. Dit middel bevat 604,8 mg propyleenglycol per ml. Als uw baby jonger is dan 4 weken, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel toedient, in het bijzonder als uw baby ook andere middelen krijgt die propyleenglycol of alcohol bevatten.

Vruchtbaarheid
In verband met de mogelijkheid van irreversibele onvruchtbaarheid als gevolg van behandeling met melfalan dienen mannelijke patiënten voorafgaand aan de behandeling advies in te winnen over het invriezen en opslaan van sperma

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccinaties met levende vaccins
Vaccinaties met levende vaccins worden ontraden bij patiënten met verlaagde immunocompetentie (zie rubriek 4.4).

Nalidixinezuur
De gecombineerde toepassing van nalidixinezuur en melfalan dient, indien mogelijk, te worden vermeden. Nalidixinezuur gecombineerd met melfalan in hoge intraveneuze doseringen is in verband gebracht met het optreden van fatale hemorrhagische enterocolitis bij pediatrische patiënten.

Busulfan
Bij pediatrische patiënten is voor de Busulfan-Melfalan-kuur gemeld dat de toediening van melfalan minder dan 24 uur na de laatste toediening van oraal busulfan, het ontstaan van toxiciteiten kan beïnvloeden.

Ciclosporine
Verslechtering van de nierfunctie is beschreven bij hematopoëtische stamcel rescue patiënten die geconditioneerd werden met een hoge dosis intraveneus melfalan en die vervolgens ciclosporine toegediend kregen om de graft-versus-host ziekte te voorkomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / Anticonceptie bij mannen en vrouwen
Vrouwelijke patiënten dienen effectieve en betrouwbare anticonceptiemethoden te gebruiken gedurende de behandelingsperiode en gedurende een periode van zes maanden na het staken van de behandeling.

Mannelijke patiënten dienen effectieve en betrouwbare anticonceptiemethoden te gebruiken gedurende de behandelingsperiode en gedurende een periode van drie maanden na het staken van de behandeling.

De uiteindelijke beslissing over de extra periode van anticonceptie dient te worden genomen door de arts en/of de patiënt.

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Zoals bij alle cytotoxische behandelingen dienen zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten die Alkeran gebruiken, een effectieve en betrouwbare anticonceptiemethode.
De aanbevolen duur van het anticonceptiegebruik door vrouwen is de gehele behandelingsperiode en een periode van zes maanden na het staken van de behandeling.
Mannelijke patiënten dienen effectieve en betrouwbare anticonceptiemethoden te gebruiken gedurende de behandelingsperiode en gedurende een periode van drie maanden na het staken van de behandeling.

Zwangerschap
Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van melfalan bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het risico voor de mens is niet bekend, maar vanwege de mutagene eigenschappen en de structuurovereenkomst met bekende teratogene stoffen, bestaat de mogelijkheid dat melfalan congenitale afwijkingen kan veroorzaken bij de nakomelingen van patiënten die hiermee behandeld zijn. Gebruik van melfalan tijdens de zwangerschap wordt ontraden, en in ieder individueel geval moeten de te verwachten voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de ongeborene.

Borstvoeding
Er zijn geen gegevens over het vóórkomen van melfalan of de metabolieten in moedermelk. Vrouwen die Alkeran gebruiken dienen geen borstvoeding te geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Melphalan veroorzaakt onderdrukking van de ovariële functie bij premenopauzale vrouwen hetgeen resulteert in amenorroe bij een groot aantal patiënten.
Er zijn aanwijzingen uit sommige dierproeven dat melfalan een schadelijk effect kan hebben op de spermatogenese (zie rubriek 5.3). Het is derhalve mogelijk dat melfalan bij mannelijke patiënten tijdelijke of blijvende steriliteit veroorzaakt. Aanbevolen wordt dat mannen zich vóór de behandeling over spermaconservering laten adviseren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De farmacologische eigenschappen van melfalan maken een dergelijk effect niet waarschijnlijk. Bij het adviseren van patiënten, die wegens maligniteiten worden behandeld, dient hun algemene conditie te worden overwogen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende afspraken zijn gebruikt voor de classificatie van de frequentie:
Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10000, < 1/1000)
Zeer zelden (< 1/10000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Lichaamssyteem	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	secundaire acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom (zie rubriek 4.4) *tweede primaire maligniteit* (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	beenmergdepressie leidend tot neutropenie, trombocytopenie en anemie
	Zelden	hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoeligheid[1] (zie ook Huid-en onderhuidaandoeningen)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	interstitiële longziekte en longfibrosis (inclusief fatale meldingen)
Maagdarmstelselaandoeningen[2]	Zeer vaak	misselijkheid, braken en diarree, stomatitis na hoge dosering
	Zelden	stomatitis na conventionele dosering
Lever- en galaandoeningen	Zelden	leveraandoeningen variërend van abnormale leverfunctietestresultaten tot klinische manifestaties zoals hepatitis, geelzucht, veno-occlusieve ziekte na behandeling met hoge dosering[3]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	alopecia bij hoge dosering
	Vaak	alopecia bij conventionele dosering
	Zelden	rash maculo-papulair en pruritus (zie ook Immuunsysteemaandoeningen)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen[4]	Zeer vaak	spieratrofie, spierfibrose, myalgie, bloed creatinefosfokinase verhoogd
	Vaak	compartimentsyndroom
	Niet bekend	spiernecrose, rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Bloed ureum verhoogd[5]
	Niet bekend	Acuut nierletsel
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen	Niet bekend	azoöspermie, amenorroe
Bloedvataandoeningen[6]	Niet bekend	Diepveneuze trombose en longembolie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	subjectieve en voorbijgaande: het heet hebben en/of toedieningsplaats paresthesie[3], pyrexie

1. Allergische reacties voor melfalan zoals urticaria, oedeem, huiduitslag en anafylactische shock zijn soms gemeld na initiële of opeenvolgende dosering, in het bijzonder na intraveneuze toediening. Er zijn zelden gevallen van hartstilstand gemeld onder deze omstandigheden.
2. Gastro–intestinale klachten, zoals misselijkheid en braken, komen voor bij tot ongeveer 30% van de patiënten, die Alkeran in de conventionele orale doseringen gebruiken.
3. Alleen met Alkeran-infusie.
4. Alleen met Alkeran-infusie na toediening van regionale perfusie in het been of de arm.
5. Een tijdelijke significante stijging van het ureumgehalte in het bloed is waargenomen in de vroege fasen van melfalantherapie bij myeloompatiënten met nierschade.
6. De klinisch relevante bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van melfalan in combinatie met thalidomide en prednison of dexamethason en in mindere mate melfalan met lenalidomide en prednison zijn: diepveneuze trombose en longembolie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen
De meest waarschijnlijke vroege symptomen van een acute orale overdosering zijn gastro–intestinale klachten, waaronder misselijkheid, braken en diarree.

De onmiddellijke effecten na acute intraveneuze overdosering zijn misselijkheid en braken. Beschadiging van het gastro–intestinale slijmvlies kan hieruit eveneens voortvloeien en diarree, soms hemorrhagisch van aard, is gemeld na overdosering.

Het belangrijkste toxische effect is beenmergdepressie, leidend tot leukopenie, trombocytopenie en anemie.

Behandeling
Aangezien er geen antidotum bekend is, dient het bloedbeeld gedurende tenminste vier weken na overdosering nauwkeurig gecontroleerd te worden tot herstel is opgetreden.

Algemene ondersteunende maatregelen dienen genomen te worden, samen met geëigende transfusies van bloed en bloedplaatjes. Hospitalisatie, antibiotica bescherming en het gebruik van hematologische groeifactoren dienen te worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, antineoplastische middelen, alkylerende middelen, stikstofmosterd analogen, ATC-code: L01AA03

Werkingsmechanisme
Melfalan is een aromatisch stikstofmosterdderivaat met bifunctionele alkylerende werking. Via de vorming van carbonium tussenproducten uit elk van de twee bis–2–chloorethyl groepen treedt alkylering op door covalente binding aan N7 van guanine van het DNA, met als gevolg cross–linking van DNA. Replicatie van cellen wordt hierdoor verhinderd.

Alkeran kan als filmomhulde tablet worden toegepast bij de behandeling van:
- mammacarcinoom: hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met andere middelen heeft Alkeran een duidelijk therapeutisch effect bij een deel van de patiënten die lijden aan gevorderd mammacarcinoom.

Alkeran kan in conventionele intraveneuze dosering worden toegepast bij de behandeling van:
- multipel myeloom: hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met andere cytotoxische middelen, is intraveneuze toediening even effectief als orale toediening;
- gevorderd ovariumcarcinoom: geeft bij ongeveer 50% van de patiënten met gevorderd ovariumadenocarcinoom een objectieve respons, indien gegeven als monotherapie, of in combinatie met andere cytotoxische middelen.

Alkeran kan in hoge intraveneuze dosering worden toegepast bij de behandeling van:
- multipel myeloom: complete remissie is bereikt bij ca. 50% van de patiënten na een hoge dosis melfalan, met of zonder haematopoëtische stamcel rescue therapie, hetzij als eerste-lijn behandeling, hetzij om de respons op conventionele celreducerende chemotherapie te bestendigen;
- verbetering van gebeurtenis vrije overleving in kinderen met gevorderde neuroblastoom verschijnt in kuren met hoge dosis melfalan met autologe stamcel transplantatie gecombineerd met operatie, radiotherapie en/of conventionele cytotoxische geneesmiddelen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
In studies naar de absolute biobeschikbaarheid van melfalan varieerde de gemiddelde absolute biobeschikbaarheid van 56 tot 85%.

De absorptie van oraal toegediend melfalan varieert aanzienlijk zowel voor wat betreft de tijd tot het eerste verschijnen van het middel in het plasma als voor de piekplasmaconcentratie.

Intraveneuze toediening kan worden gebruikt om variatie in absorptie te vermijden.

In een onderzoek waarbij aan 18 patiënten 0,2 tot 0,25 mg/kg melfalan oraal werd toegediend werd een maximale plasmaconcentratie (variërend van 87 tot 350 ng/ml) bereikt binnen 0,5 tot 2,0 uur.

Het innemen van melfalan tabletten onmiddellijk na het eten vertraagde de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie en verminderde de blootstelling met een percentage tussen de 39 en 54%.

Distributie
Parenterale toediening

Melfalan wordt voor 69 tot 78% aan plasma eiwitten gebonden. De eiwitbinding is lineair in de range van plasmaconcentraties die normaal worden bereikt bij standaarddosis therapie. De binding wordt concentatieafhankelijk bij hoge-dosis therapie. Melfalan bindt voor ongeveer 55 tot 60% aan serum albumine en 20% is gebonden aan α_1-zuur-glycoproteïne. Bovendien toonden melfalan bindingsstudies het bestaan aan van een irriversibel component die wordt toegeschreven aan de alkyleringsreactie met plasma-eiwitten.
Na toediening van een twee-minuten durend infuus van doses variërend van 5 tot 23 mg/m^2 lichaamsoppervlakte (ongeveer 0,1 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht) aan 10 patiënten met ovariumcarcinoom of multipel myeloom, waren de gemiddelde verdelingsvolumes bij steady state en in het centraal compartiment respectievelijk 29 liter en 12 liter.

Bij 28 patiënten met verschillende maligniteiten, waaraan doseringen van tussen de 70 en 200 mg/m^2 lichaamsoppervlakte per 2- tot 20-minuten durend infuus werden toegediend, waren de gemiddelde verdelingsvolumes bij steady state en in het centraal compartiment, respectievelijk 40 liter en 18 liter.

Na hyperthermische (39°C) perfusie van de onderste ledemaat met 1,75 mg/kg lichaamsgewicht melfalan bij 11 patiënten met gevorderd maligne melanoom, waren de gemiddelde verdelingsvolumes bij steady-state en in het centrale compartiment, respectievelijk 2,9 liter en 1,0 liter.

Melfalan vertoont een beperkte penetratie door de bloed-hersenbarrière. Verschillende onderzoekers hebben cerebrospinale vloeistof bemonsterd en vonden geen meetbaar geneesmiddel. Lage concentraties (~ 10% van die in plasma) werden in een enkel hoge-dosis onderzoek waargenomen bij kinderen

Biotransformatie
De chemische hydrolyse van melfalan tot monohydroxymelfalan en dihydroxymelfalan is de belangrijkste metabolisatieroute in mensen. Deze metabolieten zijn inactief.

In vivo en *in vitro* gegevens suggereren dat spontane afbraak in plaats van enzymatisch metabolisme de voornaamste determinant van de halfwaardetijd van het geneesmiddel bij de mens is.

Eliminatie
Parenterale toediening

Bij acht patiënten, aan wie een enkelvoudige bolusinjectie van 0,5 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht werd toegediend, werden samengestelde initiële en terminale halfwaardetijden gerapporteerd van respectievelijk 8 en 108 minuten. Piekplasmaspiegels voor monohydroxymelfalan en dihydroxymelfalan werden na respectievelijk ca. 60 minuten en 105 minuten bereikt. Een vergelijkbare halfwaardetijd van 126 minuten werd waargenomen wanneer melfalan werd toegevoegd aan het serum van de patiënt in vitro (37 °C), hetgeen suggereert dat spontane afbraak in plaats van enzymatisch metabolisme een belangrijke determinant van de halfwaardetijd van het geneesmiddel bij de mens zou kunnen zijn.

Na toediening van een twee-minuten durend infuus van doseringen variërend van 5 tot 23 mg/m^2 lichaamsoppervlakte (ongeveer 0,1 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht) aan tien patiënten met ovariumcarcinoom of multipel myeloom, waren de gepoelde initiële en terminale halfwaardetijden ,

respectievelijk 8 minuten en 80 minuten. Een gemiddelde klaring van 345 ml/minuut werd waargenomen.

Bij vijftien kinderen en elf volwassenen, die een hoge-dosis intraveneus melfalan (140 mg/m^2 lichaamsoppervlakte) kregen toegediend gecombineerd met geforceerde diurese, werden gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden gevonden van respectievelijk 7 minuten en 42 minuten. Gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden van respectievelijk 8 minuten en 80 minuten werden geregistreerd bij 28 patiënten met verschillende maligniteiten, die doseringen tussen de 70 en 200 mg/m^2 lichaamsoppervlakte met een 2- tot 20-minuten durend infuus kregen toegediend. De gemiddelde klaring was 345 ml/minuut.

Na hyperthermische (39°C) perfusie van de onderste ledemaat met 1,75 mg/kg lichaamsgewicht melfalan bij elf patiënten met gevorderd maligne melanoom werden gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden geregistreerd van respectievelijk 7 minuten en 42 minuten. Een gemiddelde klaring van 55 ml/minuut werd geregistreerd.

Orale toediening
Bij dertien patiënten die oraal 0,6 mg/kg lichaamsgewicht melfalan krijgen toegediend, was de gemiddelde terminale plasma eliminatiehalfwaardetijd 90 minuten, waarbij 11% van de dosis in de 24-uurs urine werd teruggevonden.

Bij achttien patiënten, die oraal 0,2 tot 0,25 mg/kg lichaamsgewicht melfalan toegediend kregen, was de gemiddelde eliminatie halfwaardetijd ongeveer 1 uur.

Speciale Patiëntenpopulaties

Nierfunctiestornis
De klaring van melfalan kan verminderd zijn bij verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Ouderen
Er is geen verband aangetoond tussen leeftijd en klaring van melfalan of tussen leeftijd en terminale eliminatie halfwaardetijd van melfalan (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteit

Melfalan is een cytostaticum en als zodanig niet uitgebreid onderzocht in preklinische studies. Evenwel is aangetoond dat het in vitro mutageen en in vivo chromosoombeschadiging geeft. Klinische gegevens over de potentiële toxiciteit van melfalan zijn vermeld in de rubrieken 4.4 en 4.6.

Reproductie toxiciteit en vruchtbaarheid

Melfalan was teratogeen in ratten na enkelvoudige toediening in reproductie toxiciteitsstudies. Na herhaalde toedieningen was melfalan toxisch voor het moederdier, en veroorzaakte het naast afwijkingen in de nakomelingen ook intra-uteriene dood, groeivertraging en verstoorde ontwikkeling.

Een enkelvoudige dosering van melfalan in mannelijk muizen veroorzaakte cytotoxiciteit en chromosomale afwijkingen in de spermacellen. Bij vrouwelijke muizen was er een afname in het aantal pups per worp. Na een vrijwel compleet herstel hiervan nam aan het aantal pups per worp gaandeweg weer af, hetgeen gerelateerd was aan een afname in het aantal follikels.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
- microcristallijn cellulose (E460)
- crospovidon (E1202)
- colloïdaal watervrij silica (E551)
- magnesiumstearaat (E470)

Tabletcoating
- hypromellose (E464)
- titaandioxide (E171)
- Macrogol

Poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie
- zoutzuur (E507)
- polyvidon (E1201)

Oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie
Flacon à 10 ml
- propyleenglycol
- natriumcitraat (E331)
- ethanol
- water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Alkeran 50 mg Infuus

Gebruik uitsluitend natriumchloride 0,9% m/v infuusvloeistof; glucose bevattende infuusvloeistoffen zijn niet geschikt.

6.3 Houdbaarheid

Alkeran 2 mg, filmomhulde tabletten: 3 jaar.

Alkeran 50 mg Infuus: 3 jaar.

Houdbaarheid na bereiding van de Alkeran oplossing voor infusie:
Alkeran 50 mg Infuus heeft na reconstitutie en/of verdunning in een infuusvloeistof slechts een beperkte houdbaarheid en de ontledingssnelheid neemt snel toe bij verhoging van de temperatuur. Indien Alkeran oplossing voor infusie wordt geïnfundeerd bij een temperatuur van ongeveer 25°C dient de toediening voltooid te zijn binnen 1,5 uur na reconstitutie. De Alkeran oplossing voor infusie dient niet te worden gekoeld, aangezien dit leidt tot neerslagvorming.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij het bewaren

Alkeran 2 mg, filmomhulde tabletten:
De glazen fles bewaren in de koelkast (2°C- 8°C) in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Alkeran 50 mg Infuus:
De injectieflacon bewaren beneden 30°C, in de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alkeran 2 mg, filmomhulde tabletten: Verpakking met 25 tabletten in bruine glazen fles met schroefdop die moeilijk door kinderen te openen is.

Alkeran 50 mg Infuus: Verpakking met 50 mg poeder voor oplossing voor infusie in helder glazen injectieflacon van 17 ml en 10 ml oplosmiddel voor poeder voor oplossing voor infusie in een helder glazen injectieflacon van 12 ml, met een broombutyl rubberen stop met aluminium afsluitring en respectievelijk bruin en groen kunstof flip-off kapje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zoals bij alle cytostatica is voorzichtigheid geboden bij het gebruiksklaar maken van Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie. Aan hen, die beroepshalve werken met cytostatica, wordt aanbevolen de vereiste zorgvuldigheid in acht te nemen.

Er zijn geen risico's verbonden aan het werken met de intacte tablet. Alkeran tabletten dienen niet te worden gebroken.

Richtlijnen voor het werken met Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie moet voor toediening gereed gemaakt worden door, of onder het directe toezicht van, een apotheker, dan wel door een ander hiertoe speciaal opgeleid persoon, die ervaren is in het werken hiermee en met vergelijkbare producten.

Alkeran oplossing voor infusie moet onder aseptische omstandigheden in de apotheek klaargemaakt worden in een laminaire down flow kast teneinde een adequate bescherming van zowel product als bereider te garanderen. Deze kast dient bij voorkeur voor de bereiding van cytotoxische middelen gereserveerd te zijn.

Personen, die betrokken zijn bij de bereiding van Alkeran oplossing voor infusie dienen de volgende beschermende kleding te dragen:

- handschoenen van PVC (polyvinylchloride) van goede kwaliteit voor éénmalig gebruik. Rubber is ongeschikt.
- chirurgisch gezichtsmasker van geschikte kwaliteit
- oogbescherming, zoals een bril, die na gebruik grondig met water dient te worden gereinigd
- schort voor éénmalig gebruik

Reconstitutie en verdunning van Alkeran 50 mg Infuus

Alkeran oplossing voor infusie wordt bereid bij de normale omgevingstemperatuur door –in één keer– 10 ml Alkeran oplosmiddel (een speciale buffervloeistof) aan de injectieflacon met het gevriesdroogde Alkeran poeder toe te voegen. Men dient onmiddellijk krachtig te schudden totdat het poeder volledig is opgelost. Na reconstitutie ontstaat een heldere oplossing zonder zichtbare deeltjes overeenkomend met watervrij melfalan 5 mg/ml en met een pH van ongeveer 6,5. Mocht er een duidelijke troebelheid of kristallisatie in de gereconstitueerde of verdunde oplossingen optreden, dan dient de bereide vloeistof te worden vernietigd.

De houdbaarheid van deze oplossing voor infusie is beperkt. Bereiding dient onmiddellijk voor gebruik te geschieden. Niet gebruikte oplossing dient te worden vernietigd (zie onder 'Vernietiging'). Zie rubriek 6.3 voor gegevens betreffende de houdbaarheid van Alkeran oplossing voor infusie na bereiding.

De Alkeran oplossing voor infusie dient niet te worden gekoeld, aangezien dit leidt tot neerslagvorming.

Morsen van materiaal

Gemorst materiaal moet meteen met vochtige papieren handdoeken worden opgenomen, die na gebruik als gevaarlijk afval worden verwijderd. Verontreinigde oppervlakten dienen met ruim water te worden gereinigd. De hierbij betrokken personen dienen geschikte beschermende kleding te dragen.

In elk geval dat huidcontact optreedt met Alkeran poeder, oplosmiddel of oplossing voor infusie moet de huid grondig met zeep en veel koud water worden gereinigd. Het kan raadzaam zijn een arts te raadplegen.

Indien de ogen zijn besmet, moet men direct met een natriumchloride oogwassing spoelen en een arts consulteren. Als om enigerlei reden deze oogwassing niet beschikbaar is, kan kraanwater in grote hoeveelheden worden gebruikt.

Vernietiging

Overtollige Alkeran tabletten en poeder, oplosmiddel of oplossing voor infusie dienen volgens de richtlijnen, die gelden voor cytotoxische afvalstoffen, te worden vernietigd.

Scherpe voorwerpen, zoals naalden, spuiten, toedieningssystemen en injectieflacons of ampullen dienen in stevige vaten met gevarenaanduiding te worden afgevoerd. Hierbij betrokken personen dienen zich bewust te zijn van de te nemen maatregelen. Vernietiging geschiedt door verbranding.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ierland.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alkeran 2 mg filmomhulde tabletten:	RVG 04473.
Alkeran 50 mg Infuus:	RVG 06690.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Alkeran 2 mg filmomhulde tabletten:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 december 1964.
Datum van laatste verlenging: 30 december 2014.

Alkeran 50 mg Infuus:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 april 1973.
Datum van laatste verlenging: 18 april 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8 : 19 december 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl