

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melfalanhydrochloride SUN 50 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder bevat melfalanhydrochloride overeenkomend met 50 mg melfalan.

Na reconstitutie met 10 ml oplosmiddel bevat de verkregen oplossing 5 mg/ml melfalan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Na reconstitutie bevat elke flacon 0,68 mmol (15,63 mg) natrium, 0,52 ml (0,4 g) ethanol en 6,0 ml propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie.

Poeder: een witte tot gebroken witte gevriesdroogd poeder of 'koek'.

Oplosmiddel: een heldere, kleurloze vloeistof/oplossing.

De pH-waarde van de gereconstitueerde oplossing is 6,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Melfalan is in conventionele intraveneuze dosering bestemd voor de behandeling van multipel myeloom en gevorderd ovariumcarcinoom.

Melfalan is in hoge intraveneuze dosering, met of zonder een hematopoëtische stamceltransplantatie, bestemd voor de behandeling van multipel myeloom en voor de behandeling van neuroblastoom bij kinderen.

Melfalan toegediend door middel van regionale arteriële perfusie, is bestemd voor de behandeling van gelokaliseerd maligne melanoom van de extremiteiten en gelokaliseerd sarcoom van de weke delen van de extremiteiten.

In de bovenstaande indicaties kan melfalan alleen of in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met melfalan dient plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antikankertherapie.

Algemene informatie

Melfalan is uitsluitend bestemd voor intraveneuze toediening en regionale arteriële perfusie. Melfalan mag zonder autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue therapie) niet in doseringen boven 140 mg/m² worden gegeven.

Dosering

Multipel myeloom

Conventionele dosering

Melfalan wordt met tussenpozen toegediend, hetzij alleen, hetzij in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen. Een aantal behandelingschema's omvat tevens de toediening van prednison.

Wanneer monotherapie wordt toegepast, is een gebruikelijk intraveneus doseringsschema 0,4 mg/kg lichaamsgewicht (16 mg/m² lichaamsoppervlak) herhaald met geschikte tussenpozen (bijv. eenmaal per vier weken) onder voorwaarde dat het perifere bloed zich hersteld heeft gedurende deze periode.

Hoge dosering

Een behandelingschema met een hoge dosering bestaat gewoonlijk uit de toediening van enkelvoudige intraveneuze doseringen tussen 100-200 mg/m² lichaamsoppervlak (ongeveer 2,5 - 5,0 mg/kg lichaamsgewicht); een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue therapie) wordt noodzakelijk bij doseringen boven 140 mg/m² lichaamsoppervlak.

Ovariumadenocarcinoom

Wanneer melfalan intraveneus als monotherapie wordt toegediend, wordt veelal een dosering van 1 mg/kg lichaamsgewicht (ongeveer 40 mg/m² lichaamsoppervlak) met tussenpozen van vier weken toegepast.

Wanneer gecombineerd met andere cytotoxische middelen worden intraveneuze doseringen van 0,3 – 0,4 mg/kg lichaamsgewicht (12–16 mg/m² lichaamsoppervlak) met tussenpozen van vier tot zes weken toegepast.

Gevorderd neuroblastoom

Doseringen tussen 100-240 mg/m² lichaamsoppervlak (soms gelijk verdeeld over drie opeenvolgende dagen), samen met autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue therapie), worden zowel alleen als in combinatie met radiotherapie en/of andere cytotoxische geneesmiddelen toegepast.

Maligne melanoom

Regionale perfusie met melfalan 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 informatie over perfusietechnieken en doseringsschema's wordt verwezen naar de wetenschappelijke literatuur. Een gebruikelijk doseringsbereik voor perfusie van de bovenste extremiteit is 0,6-1,0 mg/kg lichaamsgewicht en een gebruikelijk doseringsbereik voor perfusie van de onderste extremiteit is 0,8-1,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Sarcoom van de weke delen

Regionale perfusie met melfalan onder hyperthermie wordt gebruikt bij de behandeling van alle stadia van gelokaliseerd sarcoom van de weke delen, meestal in combinatie met chirurgie. Een gebruikelijk doseringsbereik voor perfusie van de bovenste extremiteit is 0,6-1,0 mg/kg lichaamsgewicht en voor perfusie van de onderste extremiteit is 1-1,4 mg/kg lichaamsgewicht.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Melfalan is in de conventionele dosering zelden bestemd voor kinderen; richtlijnen betreffende de dosering kunnen niet gegeven worden.

Een hoge dosering melfalan, in combinatie met autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue therapie), wordt gebruikt bij neuroblastoom bij kinderen; hierbij kunnen doseringsrichtlijnen op basis van het lichaamsoppervlak worden gebruikt.

Ouderen

Er is geen specifieke data beschikbaar over toediening bij ouderen, ofschoon melfalan frequent in conventionele doseringen wordt toegepast bij deze leeftijdsgroep. De ervaring met het gebruik van hoge dosering melfalan bij ouderen is beperkt. De algehele conditie en orgaanstatus van de patiënt dient daarom te worden meegewogen, voordat aan ouderen hoge doseringen melfalan worden toegediend.

Patiënten met verminderde nierfunctie

De klaring van melfalan is, ofschoon variabel, verminderd bij verminderde nierfunctie.

Hoewel de huidige beschikbare farmacokinetische gegevens geen absolute aanbeveling rechtvaardigen ten aanzien van doseringsreductie bij orale toediening van melfalan aan patiënten met verminderde nierfunctie, kan voorzichtigheidshalve een lagere initiële dosering worden gegeven totdat de tolerantie is vastgesteld. Wanneer melfalan in conventionele intraveneuze dosering (8-40 mg/m² lichaamsoppervlak) wordt toegepast, wordt aanbevolen de initiële dosering met 50% te verlagen en de opvolgende dosering vast te stellen op geleide van de hematologische suppressie.

Bij hoge intraveneuze doseringen melfalan (100-240 mg/m² lichaamsoppervlak) is de noodzaak van doseringsverlaging afhankelijk van de ernst van de nierinsufficiëntie, of er hematopoëtische stamcellen worden teruggegeven en de therapeutische behoefte. Als richtlijn geldt dat een doseringsverlaging van 50% gebruikelijk is bij de behandeling van patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min) met een hoge dosering melfalan zonder autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue therapie).

Een hoge dosering melfalan met autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue therapie) wordt met succes toegepast, zelfs bij dialysepatiënten met terminaal nierfalen. Voor details wordt verwezen naar de relevante literatuur.

Trombo-embolische complicaties

Patiënten die worden behandeld met melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide en prednison of dexamethason, hebben een verhoogde kans op trombo-embolische complicaties (zie rubriek 4.8). Met name bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombose dienen antitrombotische profylactische maatregelen te worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Tromboseprofylaxe dient ten minste de eerste vijf 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 te worden genomen na zorgvuldige beoordeling van de onderliggende risicofactoren bij de individuele patiënt (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Indien er bij de patiënt 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 dosering afhankelijk van de beoordeling van de voordelen en risico's. De patiënt moet doorgaan met de antistollingstherapie tijdens de melfalanbehandeling.

Wijze van toediening

Bij intraveneuze toediening wordt aanbevolen melfalan langzaam in een snellopend infuus te injecteren via een gedesinfecteerde injectiepoort. Wanneer de directe injectie in een snellopend infuus niet mogelijk is, kan melfalan verdund in een infusiezak worden toegediend.

Mogelijke extravasatie van melfalan moet worden voorkomen en in gevallen van een slechte toegankelijkheid van de perifere vaten dient het gebruik van een centrale veneuze lijn te worden overwogen.

Bij hoge dosering melfalan met of zonder autologe beenmergtransplantatie, wordt toediening via een centrale veneuze lijn aanbevolen. Gezien de gevaren en de benodigde ondersteunende zorg (zie rubriek 4.4), dient de toediening van hoge doseringen melfalan te worden beperkt tot gespecialiseerde centra met de juiste voorzieningen en uitsluitend te worden uitgevoerd door een ervaren arts.

Bij regionale arteriële perfusie wordt voor een gedetailleerde methodologie verwezen naar de literatuur.

Bescherm de patiënt bij intraveneuze toediening tegen uitwendig contact met de melfalanoplossing voor injectie/infusie (zie rubriek 4.4).

Injectie/infusie

Voor instructies over reconstitutie, en indien van toepassing het verdunnen, van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De gereconstitueerde oplossing moet helder zijn, zie rubriek 6.6.

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

Melfalan is een cytotoxisch middel uit de klasse der alkylerende verbindingen. Het mag uitsluitend worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de toepassing van dergelijke stoffen bij de behandeling van maligne aandoeningen. Zoals bij elke chemotherapie in hoge doseringen dienen er voorzorgsmaatregelen te worden genomen om het tumorlyssyndroom te voorkomen.

Immunisatie met levende vaccins vergroot de kans op infectie bij immuungecompromiseerde patiënten. Daarom wordt vaccinatie met levende vaccins afgeraden.

De ogen, huid en slijmvliezen van de patiënt dienen te worden beschermd tegen contact met melfalanoplossing voor injectie/infusie of verdunningen ervan.

Aangezien melfalan een remmende werking op het beenmerg heeft, is het noodzakelijk dat tijdens de behandeling frequent bloedtellingen worden verricht en dient de dosering zo nodig te worden uitgesteld of aangepast.

Mocht extravasatie optreden, dan kan melfalan lokale weefselbeschadiging veroorzaken. Om deze reden dient het middel niet direct in een perifere ader te worden geïnjecteerd.

Bij patiënten die een hoge dosering melfalan krijgen, dient waar nodig de profylactische toediening van infectiewerende middelen en de toediening van bloedproducten te worden overwogen. De algehele conditie en orgaanstatus van de patiënt dienen te worden meegewogen, voordat een hoge dosering melfalan wordt toegediend.

Melfalan 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.

Zoals bij elke cytotoxische chemotherapie dienen adequate anticonceptieve voorzorgsmaatregelen te worden getroffen als een van beide partners melfalan krijgt toegediend, en deze dienen tot drie maanden na het einde van de behandeling te worden voortgezet. Voor ovariumcarcinoom wordt geadviseerd niet-hormonale anti-conceptiemethoden te gebruiken.

Controle

Aangezien melfalan het beenmerg sterk kan remmen, is het uiterst belangrijk om het bloedbeeld zorgvuldig te controleren om overmatige myelosuppressie en het risico op onomkeerbare beenmergaplasie te vermijden. De toediening van melfalan dient tijdelijk te worden onderbroken 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 doseringen 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 doseringen melfalan, te reduceren.

Nierinsufficiëntie

De klaring van melfalan kan verminderd zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie die ook uremische beenmergsuppressie kunnen hebben. Verlaging van de dosering kan daarom noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2). Zie rubriek 4.8 voor bijwerkingen wat betreft verhoging van het ureumgehalte in het bloed. Patiënten met een nierinsufficiëntie dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op symptomen/tekenen van overdosering.

Trombo-embolische complicaties

Patiënten die worden behandeld met melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide en prednison of dexamethason, hebben een verhoogde kans op trombo-embolische complicaties (zie rubriek 4.8). Met name bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombose dienen antitrombotische profylactische maatregelen te worden overwogen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Mutageniteit

Melfalan heeft een mutagene werking op dieren en er zijn chromosoomafwijkingen waargenomen bij patiënten die met melfalan werden behandeld.

Carcinogeniteit (tweede primaire maligniteit)

Van melfalan is gemeld dat het leukemogeen is. Er zijn meldingen geweest van acute leukemie na een behandeling met melfalan voor ziekten zoals amyloïdose, maligne melanoom, multipel myeloom, macroglobulinemie, koudeagglutinatiesyndroom en ovariumcarcinoom.

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

Als het gebruik van melfalan wordt overwogen, dient het leukemogene risico te worden afgewogen tegen het potentiële therapeutische voordeel.

Vaste 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, thalidomide en prednison is in verband gebracht met het verhoogde risico van solide SPM bij oudere nieuw gediagnosticeerde multipel myeloompatiënten.

Patiëntkenmerken (bv. leeftijd, etniciteit), primaire indicatie en behandelingsmodaliteiten (bv. bestralingstherapie, transplantatie), alsmede omgevingsrisicofactoren (bv. tabaksgebruik) moeten worden geëvalueerd voordat melfalan wordt toegediend.

5% ethanol (alcohol)

Dit geneesmiddel bevat 5% ethanol (alcohol), wat overeenkomt met 10 ml bier of 2,4 ml wijn. Dit is schadelijk voor patiënten die lijden aan alcoholisme. Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en groepen met een verhoogd risico, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

Propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat propyleenglycol. Kan soortgelijke symptomen veroorzaken als alcohol.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins met levende organismen

Vaccinaties met levende vaccins worden afgeraden bij immuungecomprimeerde patiënten (zie rubriek 4.4).

Nalidixinezuur

Nalidixinezuur gecombineerd met melfalan in hoge intraveneuze doseringen heeft geleid tot het optreden van fatale hemorrhagische enterocolitis bij kinderen. De gecombineerde toepassing van melfalan met nalidixinezuur dient te worden vermeden.

Busulfan

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

Cyclosporine

Verminderde nierfunctie is beschreven bij beenmergtransplantatiepatiënten die een hoge dosering intraveneus melfalan kregen en die vervolgens cyclosporine kregen toegediend om de graft-versus-host ziekte te voorkomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie voor mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Zoals bij alle cytotoxische behandelingen dienen zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten die Melfalan SUN gebruiken, een doeltreffende en betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen en deze voort te zetten tot drie maanden na beëindiging van de behandeling. Het gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen dient te worden vermeden bij ovariumcarcinoom.

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van melfalan bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies 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 zijn behandeld. Melfalan mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met melfalan noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of melfalan of de metabolieten ervan bij de mens worden uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege de mutagene eigenschappen is Melfalan SUN gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Melfalan veroorzaakt onderdrukking van de ovariële functie bij premenopauzale vrouwen, hetgeen resulteert in amenorroe bij een groot aantal patiënten.

Uit dierstudies is gebleken dat melfalan een schadelijk effect kan hebben op de spermatogenese (zie rubriek 5.3). Het is derhalve mogelijk dat melfalan een tijdelijk of blijvend schadelijk effect op de mannelijke vruchtbaarheid heeft. Aanbevolen wordt dat mannen die met melfalan worden behandeld, tijdens de behandeling en tot drie maanden na het beëindigen van de behandeling geen kind verwekken. Cryopreservatie van sperma voorafgaand aan de behandeling wordt aangeraden.

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

Er zijn geen gegevens over het effect van een behandeling met melfalan op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van het farmacologische profiel wordt een dergelijk effect niet verwacht. Bij het adviseren van patiënten die wegens maligne aandoeningen worden behandeld, wordt aanbevolen rekening te houden met hun algemene gezondheidstoestand.

4.8 Bijwerkingen

Er is geen moderne klinische documentatie beschikbaar waarmee de frequentie van bijwerkingen van dit product kan worden bepaald. De incidentie van de bijwerkingen kan variëren afhankelijk van de indicatie en de toegediende dosering, alsook bij toediening in combinatie met andere therapeutische middelen.

De volgende afspraken zijn gebruikt voor de classificatie van de frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	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)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	beenmergdepressie leidend tot leukopenie, trombocytopenie, neutropenie en anemie
	Zelden	hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	allergische reacties ¹ (zie huid- en onderhuidaandoeningen)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	interstitiële longziekte en longfibroses (inclusief fatale meldingen)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	misselijkheid, braken en diarree, stomatitis bij hoge dosering
	Zelden	stomatitis bij conventionele dosering
Lever- en galaandoeningen	Zelden	leveraandoeningen variërend van abnormale leverfunctietestresultaten tot klinische manifestaties zoals hepatitis en geelzucht; veno-occlusieve ziekte na behandeling met hoge dosering
Huid- en	Zeer vaak	alopecia bij hoge dosering

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
onderhuidaandoeningen	Vaak	alopecia bij conventionele dosering
	Zelden	maculo-papulaire huiduitslag en pruritus (zie Immuunsysteemaandoeningen)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen ²	Zeer vaak	spieratrofie, spierfibrose, myalgie, verhoogde creatinekinase in het bloed
	Vaak	compartimentsyndroom
	Niet bekend	spier necrose, rhabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	ureumgehalte in het bloed verhoogd ³
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	azoöspermie, amenorroe
Bloedvataandoeningen ⁴	Niet bekend	diepveneuze trombose en longembolie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	subjectief en voorbijgaand gevoel van hitte en/of tintelingen

¹Allergische 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.

²Alleen met melfalaninfusie na toediening van regionale perfusie in het been of de arm.

³Een tijdelijke significante stijging van het ureumgehalte in het bloed is waargenomen in de vroege stadia van melfalantherapie bij myeloompatiënten met nierschade.

⁴De 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 rubrieken 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 via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

De meest waarschijnlijke 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 hemorragisch van aard, is gemeld na overdosering. Het belangrijkste toxische effect is beenmergdepressie, leidend tot leukopenie, trombocytopenie en anemie.

Behandeling

Indien noodzakelijk dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen, samen met transfusies van bloed en bloedplaatjes. Hospitalisatie, antibioticabescherming en het gebruik van hematologische groeifactoren dienen te worden overwogen.

Er bestaat geen specifiek antidotum. Het bloedbeeld dient gedurende ten minste vier weken na overdosering nauwkeurig te worden gecontroleerd tot er tekenen van herstel zijn opgetreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, antineoplastische middelen, alkylerende middelen, stikstofmosterdanalogen, ATC-code: L01AA03.

Werkingsmechanisme

Melfalan is een bifunctioneel alkylarend middel. 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 verhindert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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.

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

Intraveneuze toediening kan worden gebruikt om met myeloablatieve behandeling gepaard gaande variatie in absorptie te vermijden.

Distributie

Melfalan wordt matig aan plasma-eiwitten gebonden, met gerapporteerde spreiding van 69 tot 78%. Er is bewijs dat de eiwitbinding lineair is in de spreiding van plasmaconcentraties die normaal worden bereikt bij therapie met standaarddosering, maar dat de binding concentratieafhankelijk wordt bij therapie met hoge dosering. Melfalan bindt voor ongeveer 55 tot 60% aan serum albumine en 20% is gebonden aan α 1-zuur-glycoproteïne. Bovendien toonden studies naar de binding van melfalan het bestaan aan van een irreversibele component die wordt toegeschreven aan de alkyleringsreactie met plasma-eiwitten.

Na toediening van een twee minuten durend infuus van doseringen variërend van 5 tot 23 mg/m² lichaamsoppervlak (ongeveer 0,1 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht) aan tien patiënten met ovariumcarcinoom of multipel myeloom, waren de gemiddelde verdelingsvolumes bij steady state en in het centraal compartiment respectievelijk 29,1 ± 13,6 liter en 12,2 ± 6,5 liter.

Bij 28 patiënten met verschillende maligniteiten, aan wie doseringen van tussen 70 tot 200 mg/m² lichaamsoppervlak via een twee tot twintig minuten durend infuus werden toegediend, waren de gemiddelde verdelingsvolumes bij steady state en in het centraal compartiment respectievelijk 40,2 ± 18,3 liter en 18,2 ± 11,7 liter.

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

Biotransformatie

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

Bij dertien patiënten aan wie oraal melfalan in een dosering van 0,6 mg/kg lichaamsgewicht werd toegediend, bedroeg de gemiddelde terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd 90 ± 57 minuten en werd gedurende 24 uur 11% van het geneesmiddel in de urine teruggevonden.

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 $7,7 \pm 3,3$ minuten en $108 \pm 20,8$ minuten. Na injectie van melfalan werden monohydroxymelfalan en dihydroxymelfalan gedetecteerd in het plasma van de patiënten, met piekplasmaconcentraties na respectievelijk ongeveer 60 minuten en 105 minuten. Een vergelijkbare halfwaardetijd van 126 ± 6 minuten werd waargenomen wanneer melfalan werd toegevoegd aan het serum van de patiënten *in vitro* (37 °C), hetgeen suggereert dat spontane afbraak in plaats van enzymatisch metabolisme de belangrijkste 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/m² lichaamsoppervlak (ongeveer 0,1 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht) aan tien patiënten met ovariumcarcinoom of multipel myeloom, bedroegen de gezamenlijke initiële en terminale halfwaardetijden respectievelijk $8,1 \pm 6,6$ minuten en $76,9 \pm 40,7$ minuten. Een gemiddelde klaring van $342,7 \pm 96,8$ ml/minuut werd geregistreerd.

Bij vijftien kinderen en elf volwassenen die een hoge dosering intraveneus melfalan (140 mg/m² lichaamsoppervlak) kregen toegediend gecombineerd met geforceerde diurese, bedroegen de gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden respectievelijk $6,5 \pm 3,6$ minuten en $41,4 \pm 16,5$ minuten. Gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden van respectievelijk $8,8 \pm 6,6$ minuten en $73,1 \pm 45,9$ minuten werden geregistreerd bij 28 patiënten met verschillende maligniteiten, die doseringen tussen 70 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak kregen toegediend via een twee tot twintig minuten durend infuus. De gemiddelde klaring was $564,6 \pm 159,1$ 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 $3,6 \pm 1,5$ minuten en $46,5 \pm 17,2$ minuten. Een gemiddelde klaring van $55,0 \pm 9,4$ ml/minuut werd geregistreerd.

Speciale patiëntgroepen

Nierinsufficiëntie

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

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteit

Melfalan is een cytostaticum en de mutageniteit is derhalve niet uitgebreid onderzocht in preklinische studies. Melfalan was *in vivo* mutageen, hetgeen chromosoomafwijkingen tot gevolg heeft. Klinische informatie over de potentiële toxiciteit van melfalan staat in rubrieken 4.4 en 4.6.

Reproductietoxiciteit en vruchtbaarheid

Melfalan was teratogeen in ratten na enkelvoudige toediening in studies naar reproductietoxiciteit. In

studies naar reproductietoxiciteit met herhaalde toedieningen was melfalan toxisch voor het moederdier en veroorzaakte het naast aangeboren afwijkingen ook intra-uteriene dood, groeivertraging en verstoorde ontwikkeling.

Een enkelvoudige dosering melfalan in mannelijk muizen veroorzaakte cytotoxiciteit en chromosomale afwijkingen in de spermacellen. Bij vrouwelijke muizen was er een afname in het aantal jongen per worp. Na herstel nam aan het aantal jongen per worp ook na verloop van tijd af, hetgeen gerelateerd was aan een afname van het aantal follikels.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Zoutzuur

Povidon

Oplosmiddel

Water voor injectie

Natriumcitraat

Propyleenglycol

Ethanol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Melfalanhydrochloride SUN is niet verenigbaar met infusieoplossingen die dextrose bevatten; het wordt aanbevolen UITSLUITEND 0,9% g/v natriumchloride-infuusvloeistof te gebruiken.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Een chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 1 uur bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Alle ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder

Een heldere, glazen injectieflacon met een broombutylrubberen stop met aluminium afsluitring en een kunststof 'flip-top'-kapje.

Verpakkingsgrootte: één injectieflacon met 50 mg melfalan.

Oplosmiddel

Een heldere, glazen injectieflacon met een broombutylrubberen stop met aluminium afsluitring en een kunststof 'flip-top'-kapje.

Verpakkingsgrootte: één injectieflacon met 10 ml oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Veilig werken met Melfalanhydrochloride SUN:

Melfalanhydrochloride SUN moet voor toediening worden gereedgemaakt door een hiertoe opgeleide professional die bekend is met de eigenschappen en de vereisten inzake veilige hantering. Zie de plaatselijke geldende cytotoxische voorschriften alvorens tot gebruik over te gaan. Voor instructies over toediening, zie rubriek 4.2.

Melfalanhydrochloride SUN dient voor gebruik te worden klaargemaakt onder aseptische omstandigheden in een apotheek met een geschikte verticale laminaire flowkast. Indien een dergelijke voorziening niet beschikbaar is, kan een speciaal hiervoor bestemde zijkamer van een ziekenhuisafdeling of kliniek worden gebruikt.

Het personeel dat Melfalanhydrochloride SUN klaarmaakt of hanteert, dient de volgende beschermende kleding te dragen:

- wegwerphandschoenen van chirurgisch latex of polyvinylchloride van voldoende kwaliteit (rubberen handschoenen zijn ontoereikend)
- chirurgisch gezichtsmasker van voldoende kwaliteit
- veiligheidsbril die na gebruik grondig met water dient te worden gereinigd
- wegwerpschoort.

In een aseptische voorziening is andere geschikte kleding vereist.

Gemorst materiaal moet onmiddellijk (door personeel in geschikte beschermde kleding) met vochtige papieren wegwerphanddoeken worden opgenomen die na gebruik in een wegwerpzak voor gevaarlijk afval worden gedaan en worden verwijderd in overeenstemming met de relevante lokale wetgeving. Verontreinigde oppervlakken dienen te worden gereinigd met grote hoeveelheden water.

In geval van huidcontact met Melfalanhydrochloride SUN-oplossing moet de huid onmiddellijk grondig met zeep en veel koud water worden gereinigd. In dergelijke gevallen kan het verstandig zijn een arts te raadplegen.

Indien er sprake is van contact met de ogen, moet men ONMIDDELIJK met een natriumchloride oogwassing spoelen en direct medische hulp inroepen. Als er geen natriumchlorideoplossing beschikbaar is, kan kraanwater in grote hoeveelheden worden gebruikt.

Medewerksters die zwanger zijn of proberen zwanger te raken, dienen niet met Melfalanhydrochloride SUN te werken.

Bereiding van melfalanoplossing

Melfalanhydrochloride SUN dient te worden bereid bij 25°C door het gevriesdroogde poeder/de gevriesdroogde 'koek' te reconstitueren met het meegeleverde oplosmiddel.

Reconstitutie

Het is belangrijk dat zowel het gevriesdroogde poeder/de gevriesdroogde 'koek' als het meegeleverde oplosmiddel op kamertemperatuur zijn alvorens met de reconstitutie te beginnen. Door het oplosmiddel in de hand op te warmen, kan de reconstitutie worden bevorderd. Voeg snel 10 ml van dit oplosmiddel als één enkele hoeveelheid toe aan de injectieflacon met het gevriesdroogde poeder en schud onmiddellijk krachtig (gedurende ongeveer 1 minuut) totdat er een heldere oplossing, zonder zichtbare deeltjes, is ontstaan. Op deze wijze moet elke injectieflacon afzonderlijk worden gereconstitueerd. De verkregen oplossing bevat het equivalent van 5 mg per ml watervrij melfalan en heeft een pH-waarde van ongeveer 6,5.

Flacongrootte	Aan injectieflacon toe te voegen hoeveelheid	Geschatte beschikbare hoeveelheid	Nominale concentratie per ml
---------------	--	-----------------------------------	------------------------------

	oplosmiddel		
50 mg	10 ml	10 ml	5 mg/ml

Melfalanhydrochloride SUN oplossing heeft een beperkte stabiliteit en dient onmiddellijk voor gebruik te worden bereid.

De gereconstitueerde oplossing mag niet worden gekoeld, aangezien hierdoor neerslag ontstaat.

Vermenging

Zuig de gereconstitueerde oplossing met een concentratie van 5 mg/ml watervrij melfalan onmiddellijk met een nieuwe spuit van 10 ml op uit de injectieflacon en voeg deze toe aan een infusiezak met 0,9% natriumchloride-infuusvloeistof. Meng deze verdunde oplossing grondig door handmatig te roteren, zodat de nominale concentratie 0,45 mg/ml watervrij melfalan bedraagt.

De stabiliteit van melfalan is beperkt bij verdere verdunning in een infusieoplossing en de afbraaksnelheid neemt snel toe bij stijgende temperatuur. Als melfalan via een infuus wordt toegediend bij een temperatuur van ongeveer 25 °C, mag de totale tijd tussen de bereiding van de injectieoplossing en de beëindiging van de infusie niet meer dan 1,5 uur bedragen.

Melfalan is niet verenigbaar met infusieoplossingen die dextrose bevatten; het wordt aanbevolen uitsluitend 0,9% g/v natriumchloride-infuusvloeistof te gebruiken.

Mocht er een duidelijke troebelheid of kristallisatie in de gereconstitueerde of verdunde oplossingen optreden, dan dient de bereide vloeistof te worden weggegooid.

Verwijdering

Oplossing die na een uur nog niet is gebruikt, dient te worden weggegooid in overeenstemming met de standaardrichtlijnen voor het verwerken en verwijderen van cytotoxische geneesmiddelen.

Scherpe voorwerpen, zoals naalden, spuiten, toedieningssystemen en ampullen, dienen in stevige vaten met gevarenaanduiding te worden verwijderd. Hierbij betrokken personeel dient zich bewust te zijn van de te nemen voorzorgsmaatregelen. Indien nodig dient het materiaal door verbranding te worden vernietigd.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 120933

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juni 2018
Datum van laatste verlenging: 24 april 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 24 april 2023