

Gerenvooidere versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG
poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melfalanhydrochloride Teva 50 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon bevat 50 mg melfalan (als melfalanhydrochloride).

Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 5 mg melfalan

Hulpstoffen met bekend effect:

Een injectieflacon met oplosmiddel bevat 53,5 mg natrium, 402 mg watervrij ethanol en 6,220 g propyleenglycol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Poeder: Wit tot bijna wit gevriesdroogd poeder.

Oplossing: Heldere, kleurloze oplossing.

De pH van de oplossing na reconstitutie is ongeveer 6,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Melfalanhydrochloride Teva, in conventionele intraveneuze dosering is geïndiceerd voor de behandeling van multipel myeloom en ovariumcarcinoom.

Melfalanhydrochloride Teva in hoge intraveneuze dosering is geïndiceerd, met of zonder hematopoëtische stamceltransplantatie, voor de behandeling van multipel myeloom en neuroblastoom bij kinderen.

Melfalanhydrochloride Teva toegediend d.m.v. regionale arteriële perfusie is geïndiceerd voor de

Gerenvooiderde versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 2

behandeling van gelokaliseerd maligne melanoom van de extremiteiten en gelokaliseerd sarcoom van de weke delen van de extremiteiten.

Bij de bovengenoemde indicaties kan Melfalanhydrochloride Teva zowel als monotherapie als in combinatie met andere cytotoxische middelen worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Parenterale toediening

Melfalanhydrochloride Teva is uitsluitend bestemd voor intraveneuze toediening en regionale arteriële perfusie.

Bij doseringen hoger dan 140 mg/m² dient Melfalanhydrochloride Teva niet zonder autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue therapie) te worden toegediend.

Multipel myeloom:

Melfalanhydrochloride Teva wordt intermitterend toegediend hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met andere cytotoxische middelen. Een aantal behandelingschema's omvat tevens de toediening van prednison.

Indien gebruikt als monotherapie, wordt een gebruikelijk intraveneus Melfalanhydrochloride Teva doseringsschema van 0,4 mg/kg lichaamsgewicht (16 mg/m² lichaamsoppervlak) met geschikte tussenpozen herhaald (bijv. eenmaal per vier weken) onder voorwaarde dat het perifere bloed zich in deze periode heeft hersteld.

Behandelingschema's met hoge doseringen tussen 100 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak, worden gewoonlijk in een enkelvoudige intraveneuze dosis toegediend (ongeveer 2,5 – 5,0 mg/kg lichaamsgewicht), maar een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue therapie) wordt noodzakelijk na doseringen boven 140 mg/m² lichaamsoppervlak. Daarnaast worden hydratatie en geforceerde diurese aanbevolen.

Ovariumadenocarcinoom:

Bij intraveneuze toediening als monotherapie wordt veelal een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht (ongeveer 40 mg/m² lichaamsoppervlak) met tussenpozen van vier weken toegepast.

In combinatie met andere cytotoxische middelen zijn intraveneuze doseringen tussen 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 en 240 mg/m² lichaamsoppervlak (soms gelijkwaardig verdeeld over 3 opeenvolgende dagen) zijn toegepast samen met autologe hematopoëtische stamceltransplantatie

Gerenvooiderde versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 29 april 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 3

(rescue therapie), hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met radiotherapie en/of andere cytotoxische middelen.

Maligne melanoom:

Regionale perfusie met melfalan onder hyperthermie is 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 gebruikte doseringsschema's moet de wetenschappelijke literatuur worden geraadpleegd. Het meest geschikte doseringsbereik voor de perfusie van de bovenste extremiteiten is 0,6 – 1,0 mg/kg lichaamsgewicht en voor perfusie van de lagere extremiteiten 0,8 – 1,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Sarcoom van de weke delen:

Regionale perfusie met melfalan onder hyperthermie is gebruikt bij de behandeling van alle stadia van gelokaliseerd sarcoom van de weke delen, meestal in combinatie met chirurgie. Het meest geschikte doseringsbereik voor de perfusie van de bovenste extremiteiten is 0,6 – 1,0 mg/kg lichaamsgewicht en voor perfusie van de lagere extremiteiten 1 – 1,4 mg/kg lichaamsgewicht.

Pediatrische patiënten

Melfalan in de conventionele dosering is slechts zelden geïndiceerd voor kinderen; er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Hoge doseringen melfalaninjectie samen met autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue therapie) zijn gebruikt bij neuroblastoom bij kinderen en doseringsrichtlijnen op basis van lichaamsoppervlak, zoals voor volwassenen, kunnen worden gebruikt.

Ouderen

Hoewel melfalan frequent in conventionele doseringen wordt gebruikt bij ouderen, zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar over de toediening aan deze groep patiënten.

De ervaring met het gebruik van hoge doseringen 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 wordt toegediend.

Nierinsufficiëntie

De klaring van melfalan kan – ofschoon variabel – verminderd zijn bij verminderde nierfunctie.

Huidige beschikbare farmacokinetische gegevens rechtvaardigen geen absolute aanbeveling omtrent dosisreductie bij toediening van melfalan-tabletten aan patiënten met nierinsufficiëntie, maar er kan voorzichtigheidshalve een lagere initiële dosis gegeven worden totdat de tolerantie is vastgesteld.

Wanneer Melfalanhydrochloride Teva in conventionele intraveneuze doseringen (16-40 mg/m² lichaamsoppervlak) wordt toegepast, wordt aanbevolen de initiële dosering met 50% te verlagen en de

Gerenvooiderde versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 4

opvolgende dosering vast te stellen op geleide van de mate van hematologische suppressie.

Bij een hoge intraveneuze dosis melfalan (100 tot 240 mg/m² lichaamsoppervlak), hangt de noodzaak van dosisreductie af van de mate van nierinsufficiëntie, of hematopoïetische stamcel rescue therapie met succes is toegepast, en therapeutische noodzaak. Bij doseringen hoger dan 140 mg/m² dient Melfalanhydrochloride Teva niet zonder autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue therapie) te worden toegediend.

Als richtlijn kan een dosisreductie van 50% worden aangehouden bij melfalan-behandeling in hoge doseringen zonder autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue therapie) bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatineklaring 30 tot 50 ml/min). Een hoge dosering melfalan (hoger dan 140 mg/m²) zonder hematopoïetische stamcel rescue therapie dient bij patiënten met ernstiger nierinsufficiëntie niet te worden gebruikt.

Hoge doseringen melfalan met hematopoïetische stamcel rescue therapie is succesvol toegepast, zelfs bij dialysepatiënten met eindstadium nierfalen. Voor details wordt verwezen naar de literatuur.

Wijze van toediening

Bij intraveneuze toediening wordt aanbevolen de Melfalanhydrochloride Teva oplossing voor infusie langzaam toe te dienen via een gedesinfecteerd koppelstuk in de slang van een snellopend infuus.

Wanneer de directe injectie in een snellopend infuus niet geschikt is, kan Melfalanhydrochloride Teva oplossing voor infusie verdund in een infuuszak worden toegediend.

Melfalanhydrochloride Teva is niet verenigbaar met infuusvloeistoffen die dextrose bevatten. Het wordt aanbevolen om uitsluitend natriumchloride 0,9% m/v infuusvloeistof te gebruiken. Voor instructies over verdunning voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Na verdunning in een infuusvloeistof, heeft Melfalanhydrochloride Teva een beperkte houdbaarheid en de afbraak neemt snel toe bij verhoging van de temperatuur. Indien Melfalanhydrochloride Teva oplossing voor infusie wordt geïnfundeed bij een temperatuur van ongeveer 25°C, dient de toediening voltooid te zijn binnen 1,5 uur na reconstitutie.

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

Voorzichtigheid is geboden om mogelijke extravasatie van Melfalanhydrochloride Teva te voorkomen. In gevallen van een slechte toegankelijkheid van de perifere venen dient het gebruik van een centrale veneuze lijn te worden overwogen.

Indien een hoge doseringen Melfalanhydrochloride Teva wordt toegediend, hetzij met, hetzij zonder autologe beenmergtransplantatie, wordt toediening via een centrale veneuze lijn aangeraden.

Gerenvooidere versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 5

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Melfalanhydrochloride Teva is een cytotoxisch middel uit de klasse der alkylerende verbindingen. Het dient alleen te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van maligne aandoeningen met dergelijke stoffen. Zoals met alle hoog gedoseerde chemotherapie dienen er voorzorgsmaatregelen te worden genomen om het tumorlyssyndroom te voorkomen.

Immunisatie met levende vaccins kan infectie veroorzaken bij immuungecompromitteerde patiënten. Daarom worden immunisaties met levende vaccins niet aanbevolen.

Daar melfalan myelosuppressief is, zijn regelmatige bloedtellingen essentieel gedurende de behandeling en dient, indien nodig, de dosering te worden uitgesteld of aangepast.

Melfalan-oplossing kan lokaal weefselschade veroorzaken bij extravasatie. Derhalve dient het middel niet direct in een perifere vene te worden geïnjecteerd. Het wordt aanbevolen om de Melfalanhydrochloride Teva-oplossing langzaam toe te dienen via een gedesinfecteerd koppelstuk in de slang van een snellopend infuus of via een centraal veneuze lijn.

Gezien de risico's en de vereiste ondersteunende zorg, dient de toediening van hoge doseringen melfalan slechts te worden uitgevoerd in speciale centra met de geschikte faciliteiten en alleen door ervaren specialisten.

Bij patiënten die hoge doseringen melfalan toegediend krijgen, moet worden overwogen om indien nodig profylactisch antibiotica en bloedproducten te geven.

Voordat hoge doseringen melfalan worden toegediend, dient vast te staan dat de patiënt een voldoende goede conditie en orgaanfuncties heeft. Melfalan dient bij doseringen hoger dan 140 mg/m² niet te worden toegediend zonder hematopoïetische stamcel rescue therapie.

Zoals bij alle cytotoxische chemotherapie dienen adequate anticonceptiemaatregelen te worden genomen indien een van de partners Melfalanhydrochloride Teva heeft gekregen.

Veilig hanteren van Melfalanhydrochloride Teva

Het hanteren van Melfalanhydrochloride Teva-formuleringen dient te gebeuren overeenkomstig de richtlijnen voor het hanteren van cytostatica.

Gerenvoieerde versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 6

Controle

Daar melfalan een krachtige myelosuppressieve stof is, is het essentieel dat er bijzondere aandacht wordt besteed aan de verrichting van de bloedtellingen, om de mogelijkheid van excessieve myelosuppressie en het risico op onomkeerbare beenmergplasie te voorkomen. De bloedtelling kan ook na het staken van de behandeling nog enige tijd teruglopen. Derhalve dient, bij het eerste signaal van een abnormale daling van het aantal leukocyten of bloedplaatjes, de behandeling tijdelijk te worden onderbroken. Melfalanhydrochloride Teva dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die recentelijk radiotherapie of chemotherapie hebben gehad, vanwege het risico van verhoogde toxiciteit in het beenmerg.

Nierinsufficiëntie

Klaring van melfalan kan verlaagd zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie die ook uremische beenmergsuppressie kunnen hebben. Verlaging van de dosering kan daarom noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2). Zie rubriek 4.8 voor verhoogd bloedureum.

Mutageniteit

Melfalan is mutageen bij dieren. Chromosoomafwijkingen zijn waargenomen bij patiënten die met melfalan werden behandeld.

Carcinogeniteit

Van melfalan is, evenals van andere alkylerende agentia, gemeld dat het leukemogeen is. Er zijn meldingen van acute leukemie na een melfalan-behandeling voor ziekten zoals amyloïdose, maligne melanoom, multipel myeloom, macroglobulinemie, koude-agglutinatieziekte en ovariumcarcinoom geweest.

Uit een vergelijkende studie 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.

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

Effecten op de vruchtbaarheid

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

Er is bewijs uit enkele dierstudies dat melfalan een schadelijk effect kan hebben op de spermatogenese. Het is derhalve mogelijk dat melfalan bij mannelijke patiënten tijdelijke of blijvende steriliteit veroorzaakt.

Melfalanhydrochloride Teva bevat ethanol, natrium en propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat 5,1 vol % ethanol (alcohol), d.w.z. max. 2894 mg per dosis, hetgeen

Gerenvoieerde versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 7

overeenkomt met 73,4 ml bier, of 30,6 ml wijn. Schadelijk voor patiënten met alcoholisme. Hiermee moet rekening worden gehouden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, bij kinderen en bij groepen met een verhoogd risico, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

Dit geneesmiddel bevat 53,5 mg natrium per injectieflacon, hetgeen overeenkomt met 2,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid van 2 g natrium per dag voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 6,220 g propyleenglycol per injectieflacon, hetgeen overeenkomt met 760 mg/kg/dosis, gebaseerd op de maximaal aanbevolen dosering van het geneesmiddel (berekend voor lichaamsoppervlak = 1,8 m² en 70 kg).

Verscheidene bijwerkingen, zoals hyperosmolaliteit, lactaatacidose; nierinsufficiëntie (acute tubulaire necrose), acuut nierfalen; cardiotoxiciteit (aritmie, hypotensie); aandoeningen van het centraal-zenuwstelsel (depressie, coma, toevallen); ademhalingsdepressie, dyspnoe; leverfunctiestoornis; hemolytische reactie (intravasculaire hemolyse) en hemoglobinurie; of multisysteem orgaan disfunctie, zijn gemeld bij hoge doseringen of langdurig gebruik van propyleenglycol.

Derhalve kunnen doseringen hoger dan 500 mg/kg/dag worden toegediend aan kinderen > 5 jaar maar dit dient per geval te worden overwogen.

Bijwerkingen worden doorgaans minder na het stoppen met propyleenglycol, en in ernstiger gevallen na hemodialyse.

Medische controle is vereist.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccinaties met vaccins van levende organismen, worden niet aanbevolen bij immunocompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.4).

Nalidixinezuur gecombineerd met hoge-doseringen intraveneuze melfalan heeft het optreden van fatale hemorrhagische enterocolitis bij pediatrie patiënten veroorzaakt.

Verslechtering van de nierfunctie is beschreven bij beenmergtransplantatiepatiënten die hoge doseringen intraveneus melfalan kregen en die daaropvolgend ciclosporine toegediend kregen om graft-versus-host-ziekte te voorkomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Anticonceptie bij mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Zoals bij alle cytotoxische behandelingen dienen mannelijke en vrouwelijke patiënten, die Melfalanhydrochloride Teva gebruiken, effectieve en betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens en tot drie maanden na het staken van de behandeling.

Zwangerschap

Gerenvoieerde versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 8

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van melfalan bij zwangere vrouwen. Uit experimentele dierstudies is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het risico voor de mens is niet bekend, maar vanwege de mutagene eigenschappen en de structuurovereenkomst van melfalan met bekende teratogene stoffen, bestaat de mogelijkheid dat melfalan congenitale afwijkingen kan veroorzaken bij de nakomelingen van de hiermee behandelde patiënten. Melfalan dient tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt tenzij de klinische conditie van de vrouw behandeling met melfalan noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of melfalan en haar metabolieten bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Melfalanhydrochloride Teva dient niet te worden gebruikt tijdens de borstvoedingsperiode.

Vruchtbaarheid

Melfalan veroorzaakt onderdrukking van de ovariële functie bij premenopauzale vrouwen hetgeen resulteert in amenorroe bij een groot aantal patiënten. Er zijn aanwijzingen uit sommige dierstudies dat melfalan een schadelijk effect kan hebben op de spermatogenese (zie rubriek 5.3). Derhalve is het mogelijk dat melfalan bij mannelijke patiënten tijdelijke of blijvende steriliteit veroorzaakt. Het wordt aangeraden dat mannen die worden behandeld met melfalan geen kinderen verwekken tijdens en tot 6 maanden na de behandeling en zich vóór de behandeling over spermaconservering laten adviseren, vanwege de mogelijkheid van blijvende steriliteit als gevolg van de behandeling met melfalan.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Voor dit middel is geen recente klinische documentatie die kan worden gebruikt om de frequentie van de bijwerkingen te bepalen. Bijwerkingen kunnen variëren in hun incidentie afhankelijk van de indicatie en ontvangen dosis en ook indien gegeven samen met andere therapeutische middelen.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Gerenvooidere versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG
poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 9

Zeer vaak
Zelden
beenmergdepressie leidend tot neutropenie, trombocytopenie en anemie
hemolytische anemie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden
Allergische reacties (zie Huid- en onderhuidaandoeningen).

Allergische reacties op melfalan zoals urticaria, oedeem, huiduitslag en anafylactische shock zijn soms gemeld na initiëel of opeenvolgend doseren, in het bijzonder na intraveneuze toediening. Onder deze omstandigheden zijn er ook gevallen van hartstilstand gemeld met frequentie zelden.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden
interstitiële pneumonitis en pulmonaire fibrose (inclusief fatale meldingen).

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak
Zelden
misselijkheid, braken en diarree, stomatitis na hoge dosering
stomatitis na conventionele dosering.

De dosis-beperkende toxiciteit wordt bepaald door het optreden van diarree, braken en stomatitis bij patiënten die hoge doseringen intraveneus melfalan in verband met autologe beenmergtransplantatie. Voorbehandeling met cyclofosfamide lijkt de ernst van de gastro-intestinale schade, geïnduceerd door hoge doseringen melfalan, te reduceren. Voor details dient de literatuur te worden geraadpleegd.

Lever- en galaandoeningen

Zelden
leveraandoeningen variërend van afwijkende leverfunctietestresultaten tot klinische manifestaties zoals hepatitis en geelzucht; veno-occlusieve ziekte na behandeling met hoge dosering

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak
Vaak
Zelden
alopecia bij hoge dosering
alopecia bij conventionele dosering
maculopapuleuze huiduitslag en pruritus (zie Immuunsysteemaandoeningen).

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Injectie, na perfusie in de afzonderlijke ledematen:

Zeer vaak
spieratrofie, spierfibrose, myalgie, bloed

Gerenvoieerde versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 10

Vaak
Niet bekend

creatinefosfokinase verhoogd
compartimentsyndroom
spier necrose, rhabdomyolyse.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak

tijdelijke significante stijging van het ureumgehalte in het bloed is waargenomen in de vroege fasen van melfalan-therapie bij myeloompatiënten met nierschade.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak

subjectieve en voorbijgaande sensaties van warmte en/of tintelingen.

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

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 hemorrhagisch van aard, is gemeld na overdosering. Het belangrijkste toxische effect is beenmergdepressie, leidend tot leukopenie, trombocytopenie en anemie.

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Gerenvoieerde versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 11

Melfalan is een bifunctioneel alkylerend middel. Door vorming van carbonium-tussenproducten uit elk van de twee bis-2-chloorethylgroepen treedt alkylering op door covalente binding aan het 7^e stikstofatoom van guanine van het DNA, waardoor de twee DNA-strengen crosslinken. Replicatie van cellen wordt hierdoor verhinderd.

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 biologische beschikbaarheid van melfalan varieerde de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 56 tot 85%.

Intraveneuze toediening kan worden gebruikt om variatie in absorptie te vermijden, die wordt geassocieerd met myeloablatieve behandeling.

Distributie

Melfalan wordt matig aan plasmaeiwitten 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 concentratie-afhankelijk wordt bij therapie met hoge dosering. Melfalan bindt voor ongeveer 55 tot 60% aan serumalbumine en 20% is gebonden aan α 1-zuur-glycoproteïne. Bovendien toonden melfalan-bindingsstudies 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 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 29,1 ± 13,6 liter en 12 ± 6,5 liter.

Bij 28 patiënten met verschillende maligniteiten, aan wie doseringen van tussen de 70 en 200 mg/m² lichaamsoppervlakte per 2- tot 20-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.

Gerenvooiderde versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 12

Eliminatie

Bij 13 patiënten die oraal 0,6 mg/kg lichaamsgewicht melfalan kregen, was de gemiddelde terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd 90 ± 57 minuten, waarbij 11% van het middel binnen 24 uur in de urine werd teruggevonden.

Bij 8 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 patiënten, met piekplasmaconcentraties na respectievelijk ongeveer 60 minuten en 105 minuten bereikt. Een vergelijkbare halfwaardetijd van 126 ± 6 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 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 lichaamsoppervlakte (ongeveer 0,1 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht) aan 10 patiënten met ovariumcarcinoom of multipel myeloom, waren de gepoelde 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 waargenomen.

Bij 15 kinderen en 11 volwassenen, die een hoge-dosis intraveneus melfalan (140 mg/m² lichaamsoppervlakte) kregen toegediend gecombineerd met geforceerde diurese, werden gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden gevonden van 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 de 70 en 200 mg/m² lichaamsoppervlakte met een 2- tot 20-minuten durend infuus kregen toegediend. 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, werden bij 11 patiënten met gevorderd maligne melanoom, gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden geregistreerd van respectievelijk $3,6 \pm 1,5$ minuten en $46,6 \pm 17,2$ 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 nierinsufficiëntie (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).

Gerenvoieerde versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 29 april 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 13

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteit

Melfalan is een cytostaticum en mutageniteit is derhalve niet uitgebreid onderzocht in preklinische onderzoeken. Wel is aangetoond dat melfalan *in vivo* mutageen is en chromosoombeschadiging veroorzaakt. Klinische gegevens over de mogelijke toxiciteit van melfalan zijn vermeld in de rubrieken 4.4 en 4.6.

Reproductietoxiciteit en vruchtbaarheid

Melfalan was teratogeen bij ratten na enkelvoudige toediening in reproductietoxiciteitsstudies. Na conventionele studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, was melfalan toxisch voor het moederdier en veroorzaakte het afwijkingen bij de nakomelingen, intra-uteriene dood, groeivertraging en verstoorde ontwikkeling.

Een enkelvoudige dosering van melfalan bij mannelijk muizen veroorzaakte cytotoxiciteit en chromosomale afwijkingen in de spermacellen. Bij vrouwelijke muizen was er een afname in het aantal pups per worp. Ook na herstel bleef het aantal pups per worp laag, hetgeen werd gerelateerd aan een verminderd aantal follikels.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Povidon K12

Zoutzuur (voor het aanpassen van de pH)

Oplosmiddel:

Natriumcitraat

Propyleenglycol

Watervrij ethanol

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Melfalanhydrochloride Teva is niet verenigbaar met dextrosehoudende infusievloeistoffen.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van het ongeopende geneesmiddel:

2 jaar.

Gerenvoieerde versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 29 april 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 14

Houdbaarheid na reconstitutie:

De chemische en fysische stabiliteit van Melfalanhydrochloride Teva tijdens gebruik is beperkt en de oplossing dient direct voor gebruik te worden bereid. De gereconstitueerde oplossing (5 mg/ml) dient in minder dan 30 minuten in een infuuszak te worden overgebracht en de verdunde oplossing moet binnen 1 uur na reconstitutie volledig zijn toegediend. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het middel na bereiding direct te worden gebruikt. Indien het niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaarcondities tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaar de flacon in de omdoos ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder:

Kleurloze, type I glazen injectieflacon (15 ml), afgesloten met een type I bromobutylrubberen stop en metalen dop van aluminium met een schijfje van polypropyleen. De injectieflacon is al dan niet met een omhulsel beschermd.

Oplosmiddel:

Kleurloze, type I glazen injectieflacon (10 ml), afgesloten met een type I bromobutylrubberen stop en metalen dop van aluminium met een schijfje van polypropyleen.

Verpakkingsgrootte: enkele verpakking bevattende 1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorzorgsmaatregelen

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA IS EEN ACTIEVE CYTOTOXISCHE STOF VOOR GEBRUIK ONDER TOEZICHT VAN ARTSEN GESPECIALISEERD IN DE TOEDIENING VAN DERGELIJKE STOFFEN.

Voorzichtigheid moet worden betracht tijdens verwerking en bereiding. Het wordt aanbevolen om contact met de huid te vermijden door handschoenen en beschermende kleding te dragen.

Veilige verwerking van Melfalanhydrochloride Teva

De verwerking van formuleringen van Melfalanhydrochloride Teva dient te voldoen aan de richtlijnen voor het werken met cytotoxische geneesmiddelen.

Bereiding van Melfalanhydrochloride Teva poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Gerenvooidere versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 15

Melfalanhydrochloride Teva oplossing voor injectie/infusie dient te worden bereid bij kamertemperatuur (ongeveer 25°C), door het gevriesdroogde poeder met het meegeleverde oplosmiddel te reconstitueren. Het is belangrijk dat zowel het gevriesdroogde poeder als het oplosmiddel beide op kamertemperatuur zijn voordat met de reconstitutie wordt gestart. Het in de hand opwarmen van het oplosmiddel kan de reconstitutie vergemakkelijken. 10 ml van de vloeistof dient snel te worden toegevoegd, als een eenmalige hoeveelheid in de injectieflacon met het gevriesdroogde poeder en moet onmiddellijk krachtig worden geschud (gedurende ongeveer 1 minuut) totdat een heldere oplossing, zonder zichtbare deeltjes is verkregen.

Elke injectieflacon moet op deze wijze individueel gereconstitueerd worden. De verkregen oplossing bevat melfalan equivalent aan 5 mg/ml.

De stabiliteit van de gereconstitueerde Melfalanhydrochloride Teva oplossing is tijdens gebruik beperkt en de oplossing dient direct voor gebruik te worden bereid. Ongebruikte, bereide oplossing moet na één uur overeenkomstig de lokale richtlijnen worden verwijderd.

De gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze tot lichtgelige oplossing, vrij van zichtbare deeltjes, met een uiteindelijke pH van ongeveer 6,5.

Bij zichtbare troebelheid of kristallisatie in de gereconstitueerde oplossing voor infusie dient deze oplossing te worden verwijderd.

De gereconstitueerde oplossing mag niet worden gekoeld omdat dit neerslag zal veroorzaken.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 121181

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2018
Datum van laatste verlenging: 18 april 2023

Gerenvoieerde versie

MELFALANHYDROCHLORIDE TEVA 50 MG
poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 29 april 2022
Bladzijde : 16

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 25 april 2022

0422.7v.AV