

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melfalan Tillomed 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.
Elke injectieflacon met oplosmiddel bevat 10 ml oplosmiddel.

Na reconstitutie bevat elke ml gereconstitueerde oplossing 5 mg melfalan.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 53,5 mg natrium, 0,4 g ethanol en 6,2 g propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie.

Poeder: Witte tot lichtgele gevriesdroogde poeder.

Oplosmiddel: Een heldere kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes.
De pH-waarde van de gereconstitueerde oplossing ligt tussen 6,0 en 7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Melfalan is in de conventionele intraveneuze dosering geïndiceerd voor de behandeling van multipel myeloom en gevorderd ovariumcarcinoom.
2. Melfalan is in de hoge intraveneuze dosering, met of zonder hematopoëtischestamceltransplantatie, geïndiceerd voor de behandeling van multipel myeloom en voor de behandeling van neuroblastoom bij kinderen.
3. Melfalan, toegediend door middel van regionale arteriële perfusie, is geïndiceerd voor de behandeling van gelokaliseerd maligne melanoom van de extremiteiten en gelokaliseerd wekedelensarcoom van de extremiteiten.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met melfalan dient plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van behandelingen tegen kanker.

Algemene informatie

Melfalan is uitsluitend bestemd voor intraveneuze toediening en regionale arteriële perfusie. Melfalan mag zonder hematopoëtischestamceltransplantatie (rescue-behandeling) niet in doses boven 140 mg/m² worden gegeven.

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

Er dient voorzichtigheid te worden betracht om mogelijke extravasatie van melfalan te voorkomen en in geval van een slechte toegankelijkheid van de perifere venen dient het gebruik van een centrale veneuze lijn te worden overwogen.

Bij toediening van hooggedoseerd melfalan, met of zonder autologe beenmergtransplantatie, wordt toediening via een centrale veneuze lijn aanbevolen. Gezien de risico's die ermee gepaard gaan en het niveau van de ondersteunende zorg dat is vereist (zie rubriek 4.4), dient de toediening van hooggedoseerd melfalan te worden beperkt tot gespecialiseerde centra met de juiste voorzieningen en uitsluitend te worden uitgevoerd door ervaren artsen.

Voor regionale arteriële perfusie dient de literatuur te worden geraadpleegd voor een gedetailleerde methodologie.

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

Trombo-embolische voorvallen

Er dient ten minste gedurende de eerste 5 maanden van de behandeling tromboseprofylaxe te worden gegeven, met name bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombose. Het besluit om antitrombotische profylactische maatregelen te nemen, dient te worden genomen na zorgvuldige beoordeling van de individuele onderliggende risicofactoren van de patiënt (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Indien er bij de patiënt trombo-embolische voorvallen optreden, moet de behandeling worden gestaakt en moet er een standaard antistollingstherapie worden opgestart. 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 de antistollingstherapie tijdens de behandeling met melfalan voortzetten.

Dosering

Multipel myeloom

Conventionele dosering

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

Wanneer monotherapie wordt toegepast, is een gebruikelijk intraveneus doseringsschema van melfalan 0,4 mg/kg lichaamsgewicht (16 mg/m² lichaamsoppervlak), waarna deze dosis met gepaste tussenpozen wordt herhaald (bijv. eenmaal per vier weken) onder voorwaarde dat de perifere bloedtellingen zich gedurende deze periode hebben hersteld.

Hoge dosering

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

Ovariumadenocarcinoom

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

Wanneer melfalan wordt gecombineerd met andere cytotoxische geneesmiddelen, worden intraveneuze doses tussen 0,3 en 0,4 mg/kg lichaamsgewicht (12 tot 16 mg/m² lichaamsoppervlak) gebruikt met tussenpozen van vier tot zes weken.

Gevorderd neuroblastoom

Er worden doses tussen 100 en 240 mg/m² lichaamsoppervlak (soms gelijkelijk verdeeld over 3 opeenvolgende dagen) gebruikt samen met hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue-behandeling), hetzij alleen, hetzij in combinatie met radiotherapie en/of andere cytotoxische geneesmiddelen.

Maligne melanoom

Hyperthermische regionale perfusie met melfalan wordt gebruikt als adjuvante behandeling bij chirurgie van maligne melanoom in een vroeg stadium en als palliatieve behandeling van gevorderd, maar gelokaliseerd maligne melanoom. Voor meer informatie over perfusietechnieken en doseringsschema's dient de wetenschappelijke literatuur te worden geraadpleegd. 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.

Wekedelensarcoom

Hyperthermische regionale perfusie met melfalan wordt gebruikt bij de behandeling van alle stadia van gelokaliseerd wekedelensarcoom, gewoonlijk in combinatie met chirurgie. Voor meer informatie over perfusietechnieken en doseringsschema's dient de wetenschappelijke literatuur te worden geraadpleegd. 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 patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

Melfalan in de conventionele dosering is slechts in zeldzame gevallen geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en richtlijnen voor de dosering kunnen dan ook niet worden vermeld.

Hooggedoseerd melfalan, in combinatie met autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue-behandeling), is toegepast voor de behandeling van neuroblastoom bij kinderen; hiervoor kunnen de doseringsrichtlijnen op basis van het lichaamsoppervlak worden gebruikt.

Raadpleeg ook de paragraaf over propyleenglycol in rubriek 4.4.

Ouderen

Hoewel melfalan in de conventionele dosering bij ouderen vaak wordt gebruikt, is er geen specifieke informatie beschikbaar met betrekking tot de toediening van melfalan aan deze patiëntengroep.

De ervaring met het gebruik van hooggedoseerd melfalan bij ouderen is beperkt. De algehele conditie (performance status) en orgaanstatus van de patiënt dienen daarom te worden meegewogen voordat aan ouderen hooggedoseerd melfalan wordt toegediend.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

De klaring van melfalan, hoewel variabel, kan lager zijn bij een verminderde nierfunctie.

Hoewel de huidige beschikbare farmacokinetische gegevens geen absolute aanbeveling van een dosisverlaging rechtvaardigen wanneer melfalan wordt toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie, kan het verstandig zijn aanvankelijk een lagere dosering te gebruiken totdat tolerantie is vastgesteld. Wanneer melfalan in de conventionele intraveneuze dosering (8-40 mg/m² lichaamsoppervlak) wordt toegepast, wordt aanbevolen de aanvangsdosis met 50% te verlagen en de daaropvolgende dosering vast te stellen op geleide van de hematologische suppressie.

Bij hoge intraveneuze doses melfalan (100-240 mg/m² lichaamsoppervlak) hangt de noodzaak van een dosisverlaging af van de ernst van de verminderde nierfunctie, van de vraag of er hematopoëtische stamcellen worden teruggegeven en van de therapeutische behoefte. Als richtlijn geldt dat een dosisverlaging van 50% gebruikelijk is bij de behandeling van patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min) die hooggedoseerd melfalan krijgen zonder autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue-behandeling).

Hooggedoseerd melfalan met autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (rescue-behandeling) is met succes toegepast, zelfs bij dialysepatiënten met terminaal nierfalen. Voor meer informatie dient de relevante literatuur te worden geraadpleegd.

Raadpleeg ook de paragraaf over propyleenglycol in rubriek 4.4.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Raadpleeg de paragraaf over propyleenglycol in rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Injectie/infusie

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

Na reconstitutie dient het geneesmiddel een heldere oplossing te 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 (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Melfalan is een cytotoxisch geneesmiddel dat behoort tot de algemene klasse van alkylerende verbindingen. Het mag alleen worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de behandeling van maligne aandoeningen met dergelijke stoffen. Net als met elke hooggedoseerde chemotherapie, dienen er voorzorgsmaatregelen genomen te worden om tumorlyssyndroom te voorkomen.

Immunisatie met een levend vaccin kan infectie veroorzaken bij immuungecompromitteerde patiënten. Om die reden worden vaccinaties met levende vaccins niet aanbevolen.

De ogen, huid en slijmvliezen van patiënten moeten beschermd worden tegen contact met de melfalanoplossing voor injectie/infusie of de gereconstitueerde oplossing.

Aangezien melfalan een myelosuppressief middel is, zijn frequente bloedtellingen tijdens de behandeling van groot belang waarna de dosering indien nodig dient te worden uitgesteld of aangepast.

Als extravasatie optreedt, kan melfalan lokale weefselschade veroorzaken. Om die reden dient het middel niet middels een directe injectie in een perifere ader te worden toegediend.

Bij patiënten die hooggedoseerd melfalan krijgen, dient waar nodig de profylactische toediening van anti-infectieuze middelen en de toediening van bloedproducten te worden overwogen. De algehele conditie (performance status) en orgaanfunctie van de patiënt dienen te worden meegewogen, voordat hooggedoseerd melfalan wordt toegediend.

Melfalan dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die kort geleden radiotherapie of chemotherapie hebben ondergaan met het oog op verhoogde beenmergtoxiciteit.

Zoals bij elke cytotoxische chemotherapie, dienen adequate anticonceptieve voorzorgsmaatregelen te worden getroffen wanneer één van beide partners melfalan krijgt, en deze dienen tot drie maanden na het einde van de behandeling te worden voortgezet. Bij ovariumcarcinoom worden niet-hormonale anticonceptiemethoden aanbevolen.

Monitoring

Aangezien melfalan een krachtig myelosuppressief middel is, is het uiterst belangrijk om het bloedbeeld te monitoren om de mogelijkheid van overmatige myelosuppressie en het risico op onomkeerbare beenmergaplasië te vermijden. Aangezien de bloedtellingen kunnen blijven dalen nadat de behandeling is beëindigd, dient de behandeling bij het eerste teken van een abnormaal grote daling van het aantal leukocyten of trombocyten, tijdelijk onderbroken te worden.

De incidentie van diarree, braken en stomatitis wordt de dosisbeperkende toxiciteit bij patiënten die hoge intraveneuze doses melfalan krijgen in combinatie met autologe beenmergtransplantatie. Een voorbehandeling met cyclofosfamide lijkt de ernst van de door hooggedoseerd melfalan geïnduceerde schade aan het maagdarmkanaal te reduceren. Voor meer informatie dient de literatuur te worden geraadpleegd.

Verminderde nierfunctie

De klaring van melfalan kan verminderd zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie bij wie ook sprake kan zijn van beenmergsuppressie door uremie. Een dosisverlaging kan derhalve noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2). Zie rubriek 4.8 voor verhogingen van het ureumgehalte in het bloed. Patiënten met een verminderde nierfunctie dienen nauwgezet te worden gemonitord op symptomen/tekenen van overdosering.

Trombo-embolische voorvallen

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 voorvallen (zie rubriek 4.8). Met name bij patiënten met bijkomende trombotische risicofactoren dienen antitrombotische profylactische maatregelen overwogen te worden (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Mutageniteit

Melfalan is mutageen bij dieren en er zijn chromosoomafwijkingen waargenomen bij patiënten die met melfalan werden behandeld.

Carcinogeniciteit

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 vergelijkend onderzoek met patiënten met ovariumcarcinoom die alkylerende stoffen kregen toegediend en patiënten die deze niet kregen, bleek 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.

5% ethanol (alcohol)

Dit middel bevat 400 mg alcohol (ethanol) per 10 ml injectieflacon, overeenkomend met 7 mg/kg (4% w/v). De hoeveelheid per 10 ml in dit middel komt overeen met minder dan 10 ml bier of 4 ml wijn.

Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat propyleenglycol, wat op de effecten van alcohol lijkende symptomen kan veroorzaken.

Medische monitoring is nodig als het wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

Gelijktijdige toediening met een substraat voor alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan bijwerkingen veroorzaken bij kinderen jonger dan 5 jaar.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 53,5 mg natrium per injectieflacon overeenkomend met 2.7% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale dagelijkse dosering van 2 g natrium voor een volwassene.

Er zijn minimaal zeven injectieflacons nodig om de drempel van 17 mmol (391 mg) natrium te bereiken/overschrijden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccinaties met levende vaccins worden niet aanbevolen bij immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.4).

Nalidixinezuur gecombineerd met hooggedoseerd intraveneus melfalan heeft tot overlijden geleid bij kinderen als gevolg van hemorragische enterocolitis. Het gecombineerd gebruik van melfalan met nalidixinezuur dient te worden vermeden.

Bij pediatrische patiënten is bij de combinatie busulfan-melfalan gemeld dat wanneer melfalan minder dan 24 uur na de laatste dosis oraal busulfan wordt toegediend, dit invloed kan hebben op het ontstaan van toxiciteiten.

Verminderde nierfunctie is beschreven bij beenmergtransplantatiepatiënten die hooggedoseerd intraveneus melfalan kregen en die vervolgens ciclosporine kregen om graft-versus-host-ziekte te voorkomen.

Ethanol: raadpleeg de paragraaf over propyleenglycol in rubriek 4.4 hierboven.

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 gebruiken, een doeltreffende en betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken en deze voort te zetten tot drie maanden nadat de behandeling is beëindigd. Het gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen dient te worden vermeden bij ovariumcarcinoom.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van melfalan bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het risico voor de mens is niet bekend, maar vanwege de mutagene eigenschappen en de vergelijkbare structuur van melfalan en bekende teratogene stoffen, bestaat de mogelijkheid dat melfalan aangeboren afwijkingen kan veroorzaken bij de nakomelingen van met melfalan behandelde patiënten. Melfalan mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met melfalan noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of melfalan of zijn metabolieten in de menselijke moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege de mutagene eigenschappen van het geneesmiddel, is melfalan gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

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

Uit dieronderzoek 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 3 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 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.

Voor de classificering van de bijwerkingen is de volgende conventie gebruikt: 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).

MedDRA systeem/orgaanklassen	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 pneumonitis en longfibrose (waaronder meldingen van fatale gevallen)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	nausea, diarree en braken, stomatitis bij hoge dosering
	Zelden	stomatitis bij conventionele dosering
Lever- en gal aandoeningen	Zelden	leveraandoeningen variërend van abnormale leverfunctiestests tot klinische manifestaties zoals hepatitis en geelzucht; veno-occlusieve ziekte na behandeling met hoge dosering
Huid - en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	alopecia bij hoge dosering
	Vaak	alopecia bij conventionele dosering

MedDRA systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
	Zelden	maculo-papulaire rash en pruritus (zie ook immuunsysteemaandoeningen)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen ²	Zeer vaak	spieratrofie, spierfibrose, myalgie, verhoogd creatininefosfokinase in het bloed
	Vaak	compartimentsyndroom
	Niet bekend	spier necrose, rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	bloedureum verhoogd ³
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	azoöspermie en amenorroe
Bloedvataandoeningen ⁴	Niet bekend	diep-veneuze trombose en longembolie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	subjectief en voorbijgaand gevoel van hitte en/of tintelingen

¹Allergische reacties op melfalan zoals urticaria, oedeem, huiduitslag en anafylactische shock zijn soms gemeld na de aanvangsdosis of latere doses, met name na intraveneuze toediening. In combinatie met deze voorvallen is in zeldzame gevallen ook hartstilstand gemeld.

²Alleen met melfalaninfusie na toediening van regionale lidmaatperfusie.

³Een tijdelijke significante stijging van het ureumgehalte in het bloed is waargenomen in de vroege stadia van de melfalanbehandeling 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 met melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison zijn: diep-veneuze 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

Tekenen en symptomen

De meest waarschijnlijke symptomen van acute orale overdosering zijn gastro-intestinale klachten waaronder nausea, braken en diarree. De directe effecten van een acute intraveneuze overdosis zijn nausea en braken. Vervolgens kan ook schade aan de gastro-intestinale slijmvliezen optreden en ook diarree, soms hemorragisch, is gemeld na overdosering. Het belangrijkste toxische effect is beenmergsuppressie, resulterend in leukopenie, trombocytopenie en anemie.

Behandeling

Indien nodig dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen, samen met transfusies van bloed en bloedplaatjes. Hospitalisatie, antibioticabehandeling en het gebruik van hematologische groeifactoren dienen in overweging te worden genomen.

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

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 alkylerend middel. De vorming van carbonium tussenproducten uit elk van de twee bis-2-chloorethylgroepen activeert de alkylering door covalente binding aan de N7 van guanine in het DNA. Hierdoor treedt crosslinking van de twee DNA-strengen op waardoor de celdeling wordt tegengegaan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

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

Distributie

Melfalan wordt matig aan plasma-eiwitten gebonden, met een gerapporteerd bindingspercentage variërend van 69 tot 78%. Er zijn aanwijzingen dat de eiwitbinding lineair is in de spreiding van de plasmaconcentraties die normaal worden bereikt bij therapie met standaarddosering, maar dat de binding concentratieafhankelijk wordt bij de concentraties die zijn waargenomen bij therapie met hoge dosering. Serumalbumine is het belangrijkste bindende eiwit, goed voor ongeveer 55 tot 60% van de binding, en 20% wordt gebonden aan α_1 -zuur-glycoproteïne. Bovendien toonden onderzoeken 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 met doses 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 distributievolumes 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 doses tussen 70 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak werden toegediend via een twee tot twintig minuten durend infuus, waren de gemiddelde distributievolumes bij steady-state en in het centraal compartiment respectievelijk 40,2 ± 18,3 liter en 18,2 ± 11,7 liter.

Na hyperthermische (39°C) perfusie van de onderste extremiteit met 1,75 mg/kg lichaamsgewicht, werden bij 11 patiënten met gevorderd maligne melanoom gemiddelde distributievolumes bij steady-state en in het centraal compartiment geregistreerd van respectievelijk 2,87 ± 0,8 liter en 1,01 ± 0,28 liter.

Melfalan dringt in beperkte mate door in de bloed-hersenbarrière. Verschillende onderzoekers hebben monsters genomen van de cerebrospinale vloeistof en vonden geen meetbaar geneesmiddel. Er werden lage concentraties (~10% van die in plasma) waargenomen in een onderzoek met een enkelvoudige hoge dosis bij kinderen.

Biotransformatie

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

De metaboliëten monohydroxymelfalan en dihydroxymelfalan zijn in het plasma gedetecteerd, met piekniveaus na respectievelijk 60 minuten en 105 minuten.

Eliminatie

Bij 13 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 over een periode van 24 uur 11% van het geneesmiddel in de urine 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 toediening van een twee minuten durend infuus met doses variërend van 5 tot 23 mg/m² lichaamsoppervlak (ongeveer 0,1 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht) aan 10 patiënten met ovariumcarcinoom of multipel myeloom, waren de gepoolde initiële en terminale halfwaardetijden respectievelijk $8,1 \pm 6,6$ minuten en $76,9 \pm 40,7$ minuten. Er werd een gemiddelde klaring van $342,7 \pm 96,8$ ml/minuut geregistreerd.

Bij 15 kinderen en 11 volwassenen die hooggedoseerd 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. Er werden gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden van respectievelijk $8,8 \pm 6,6$ minuten en $73,1 \pm 45,9$ minuten geregistreerd bij 28 patiënten met verschillende maligniteiten, die doses tussen 70 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak kregen toegediend via een twee tot twintig minuten durend infuus. De gemiddelde klaring was $581,5 \pm 182,9$ ml/minuut.

Na hyperthermische (39°C) perfusie van de onderste extremiteit 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 $46,5 \pm 17,2$ minuten. Er werd een gemiddelde klaring van $55,0 \pm 9,4$ ml/minuut geregistreerd.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie

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

Ouderen

Er is geen verband aangetoond tussen leeftijd en de klaring van melfalan of tussen leeftijd en de 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 onderzoeken. Melfalan was *in vivo* mutageen en veroorzaakte chromosomale afwijkingen. Klinische informatie over de potentiële toxiciteit van melfalan wordt verstrekt in rubrieken 4.4 en 4.6.

Reproductietoxiciteit en vruchtbaarheid

Melfalan was teratogeen bij ratten na enkelvoudige toediening in reproductietoxiciteitsonderzoeken. In onderzoeken op het gebied van reproductietoxiciteit bij herhaalde dosering was melfalan maternaal toxisch en veroorzaakte het aangeboren afwijkingen, intra-uteriene dood, groeivertraging en een verstoorde ontwikkeling.

Een enkelvoudige dosis melfalan bij mannelijk muizen veroorzaakte cytotoxiciteit en chromosomale afwijkingen in de spermacellen. Bij vrouwelijke muizen was er sprake van een afname in het aantal jongen per worp. Na herstel bleef het aantal jongen per worp ook na verloop van tijd lager, wat verband hield met een afname van het aantal follikels.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Povidon

Zoutzuur, verdund (voor pH-aanpassing)

Oplosmiddel

Natriumcitraat-dihydraat

Propyleenglycol

Ethanol

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Melfalanhydrochloride is niet verenigbaar met infusieoplossingen die dextrose bevatten; het wordt aanbevolen UITSLUITEND natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie te gebruiken.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende poeder en oplosmiddel: 3 jaar

Gereconstitueerde oplossing: Eenmaal gereconstitueerd dient dit geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt. Restanten ongebruikt product dienen te worden weggegooid. Melfalan heeft een beperkte houdbaarheid en de ontledingssnelheid neemt snel toe bij verhoging van de temperatuur.

Gereconstitueerde en verder verdunde oplossing voor infusie: De maximale tijd van het begin van de reconstitutie tot het einde van de infusie mag niet langer zijn dan 1,5 uur bij kamertemperatuur (ongeveer 25°C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren 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: Injectieflacon van kleurloos type I-glas met een gefluoreerde, polymeer-gecoate bromobutyl rubberen stop en aluminium flip-off verzegeling met een oranjekleurig polypropyleen dopje. De injectieflacons kunnen wel of niet zijn voorzien van shrink sleeve-etiketten.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon met daarin 50 mg melfalan

Oplosmiddel: Injectieflacon van kleurloos type I-glas met een gefluoreerde, polymeer-gecoate bromobutyl rubberen stop en aluminium flip-off verzegeling met een oranjekleurig polypropyleen dopje.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon met daarin 10 ml

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De procedures voor een juiste hantering en verwijdering van cytotoxische geneesmiddelen dienen in acht te worden genomen:

- De medewerkers dienen instructies te krijgen over de reconstitutie van het geneesmiddel.
- Zwangere vrouwen dienen van het werken met dit medicijn te worden uitgesloten.
- Het personeel dient geschikte beschermende kleding te dragen met gezichtsmaskers, veiligheidsbrillen en handschoenen bij het reconstitueren van de bereiding.
- Voorwerpen die gebruikt zijn voor de toediening of reiniging, met inbegrip van handschoenen, dienen te worden weggegooid in afvalcontainers voor verontreinigd materiaal voor verbranding op hoge temperatuur. Vloeibaar afval kan met veel water worden geloosd.

In geval van incidenteel oogcontact met Melfalan, direct spoelen met een oogbad met natriumchloride of veel water en onmiddellijk een arts raadplegen. In geval van huidcontact, de aangedane gebieden direct met zeep en veel koud water afspoelen en onmiddellijk een arts raadplegen. De gemorste oplossing dient direct met een vochtig papieren doekje te worden weggeveegd, waarna het doekje op een veilige manier moet worden weggegooid. De verontreinigde oppervlakken moeten met veel water worden afgespoeld.

Reconstitutie

Melfalan dient bij kamertemperatuur (ongeveer 25°C) te worden bereid, door de poeder te reconstitueren met het meegeleverde oplosmiddel/verduunningsmiddel.

Het is belangrijk dat zowel de poeder als het meegeleverde oplosmiddel op kamertemperatuur (ongeveer 25°C) zijn voordat met de reconstitutie wordt begonnen.

10 ml oplosmiddel dient snel als één hoeveelheid aan de injectieflacon met de poeder te worden toegevoegd, met een steriele naald en injectiespuit. Er dient een naald van 21 gauge of hoger te worden gebruikt om de stop van de injectieflacon tijdens de reconstitutie door te prikken. Voor een probleemloze en doeltreffende doordringing, dient de naald loodrecht in de stop te worden ingebracht, niet te snel of te ruw en zonder draaien. Schud de injectieflacon gelijk krachtig (gedurende ongeveer 5 minuten) tot er een heldere oplossing zonder zichtbare deeltjes wordt verkregen. Een snelle toevoeging van het verduunningsmiddel gevolgd door direct krachtig schudden is belangrijk voor een goede dissolutie.

Het schudden van de formulering leidt tot een aanzienlijke hoeveelheid zeer kleine luchtbelletjes. Deze belletjes kunnen 2 tot 3 minuten aanwezig blijven aangezien de verkregen oplossing redelijk viskeus is. Hierdoor kan het moeilijk zijn om de helderheid van de oplossing te beoordelen.

Elke injectieflacon moet afzonderlijk op deze manier worden gereconstitueerd. De verkregen oplossing bevat het equivalent van 5 mg per ml watervrij melfalan. Als de bovengenoemde bereidingsstappen niet worden gevolgd, kan dit leiden tot onvolledige dissolutie van Melfalan.

De melfalanoplossing heeft een beperkte stabiliteit en dient direct voor gebruik te worden bereid.

De gereconstitueerde oplossing dient niet te worden gekoeld aangezien dit neerslag kan veroorzaken.

Vermenging

Zuig 10 ml van de gereconstitueerde oplossing met een concentratie van 5 mg/ml watervrij melfalan in een infusiezak met 100 ml 0,9% natriumchloride-oplossing voor injectie. Meng deze verdunde oplossing goed, zodat de nominale concentratie 0,45 mg/ml watervrij melfalan bedraagt.

Als het middel verder wordt verdund in een infuusoplossing, neemt de stabiliteit van melfalan af en neemt de afbraaksnelheid snel toe bij verhoging van de temperatuur. **Als Melfalan bij kamertemperatuur van ongeveer 25°C via infusie wordt toegediend, dient de maximale tijd van de bereiding van de oplossing tot de voltooiing van de infusie niet langer te zijn dan 1,5 uur.**

Melfalan is niet verenigbaar met infusieoplossingen die dextrose bevatten; het wordt aanbevolen uitsluitend natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie te gebruiken.

Wanneer er sprake is van een zichtbare troebelheid of kristallisatie in de gereconstitueerde of verdunde oplossing, dient de bereide vloeistof te worden weggegooid.

Verwijdering

Oplossingen die na 1,5 uur nog niet zijn gebruikt, dienen te worden weggegooid in overeenstemming met de standaardrichtlijnen voor het verwerken en verwijderen van cytotoxische geneesmiddelen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Duitsland

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

RVG 122983

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juni 2019

Datum verlenging van de vergunning: 13 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 4 oktober 2024.