

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ALKERAN 2mg filmomhulde tabletten

ALKERAN 50 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Alkeran tabletten: 2mg melfalan.

Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie: 50 mg melfalan op te lossen in 10 ml oplosmiddel.

Hulpstoffen met bekend effect:

Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie bevat 53,4 mg natrium, 0,52 ml ethanol en 6,0 ml propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Alkeran tabletten:

Filmomhulde tabletten (niet deelbaar).

Ronde, biconvexe, filmomhulde, witte tot gebroken witte tabletten, met aan de ene zijde 'GXEH3' en aan de andere zijde 'A' gegraveerd.

Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie – regionale perfusie via intra-arteriële toediening.

Poeder: een gevriesdroogd wit tot gebroken wit poeder.

Oplosmiddel: een heldere en kleurloze oplossing (10 ml)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alkeran tabletten zijn alleen geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

Alkeran injectie is geïndiceerd bij volwassenen, jonge kinderen (1 maand tot 2 jaar) en kinderen (2 tot 12 jaar).

Alkeran tabletten:

zijn geïndiceerd bij de behandeling van multipel myeloom en gevorderd ovariumadenocarcinoom.

- Alkeran alleen of in combinatie met andere cytostatica heeft een duidelijk therapeutisch effect bij patiënten die lijden aan gevorderd mammacarcinoom.

Alkeran injectie:

toegediend door middel van regionale arteriële perfusie, is Alkeran geïndiceerd bij de behandeling van gelokaliseerde maligne tumoren en gelokaliseerde sarcomen van de weke delen van de extremiteiten.

- Alkeran injectie toegediend in conventionele intraveneuze dosering mag gebruikt worden voor de behandeling van multipel myeloom.
- Alkeran injectie, alleen of in combinatie met andere cytostatica, is even effectief als de orale vorm voor de behandeling van multipel myeloom.

- Ovariumcarcinoom: Alkeran injectie, alleen of in combinatie, geeft een objectieve respons bij ongeveer 50 % van de patiënten met een gevorderd ovariumadenocarcinoom.

Alkeran injectie aan hoge I.V.-dosering:

mag gebruikt worden voor de behandeling van:

- multipel myeloom: er werd complete remissie bekomen bij 50 % van de patiënten die hoge dosissen Alkeran voor injectie kregen, met of zonder hematopoëtische stamceltransplantatie, hetzij als eerstelijnsbehandeling, hetzij als consolidatiebehandeling van conventionele chemotherapie;
- gevorderd neuroblastoom bij kinderen: hoge dosissen Alkeran voor injectie samen met hematopoëtische stamceltransplantatie werden gebruikt alleen of samen met radiotherapie en/of andere cytostatica als consolidatiebehandeling van conventionele chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

In combinatie met lenalidomide en prednison, of in combinatie met thalidomide en prednison, of in combinatie met dexamethason, is melfalan geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie. Een behandeling die gericht is op het voorkomen van veneuze trombo-embolie gedurende ten minste de eerste 5 behandelingsmaanden is aanbevolen, in het bijzonder als er bij de patiënt sprake is van bijkomende trombotische risicofactoren. Bepaal welke maatregelen moeten worden genomen na een zorgvuldige beoordeling van de onderliggende risicofactoren.

Als de patiënt een trombo-embolisch voorval krijgt, moet de behandeling worden onderbroken en moet een standaardbehandeling met antistollingsmiddel worden opgestart. De behandeling met melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison, met thalidomide en prednison of met dexamethason kan worden hervat zodra het trombo-embolisch voorval onder controle is. De behandeling met antistollingsmiddel moet worden voortgezet gedurende de hele behandeling met melfalan.

Alkeran tabletten moeten zonder voedsel worden ingenomen, omdat de consumptie van voedsel de biologische beschikbaarheid van melfalan kan verminderen.

Dosering

Volwassenen

Alkeran is een cytostaticum van de groep van alkyliserende stoffen en zal alleen gebruikt worden door artsen met ervaring in de behandeling van kwaadaardige aandoeningen. Omdat Alkeran het beenmerg onderdrukt, dienen de hematologische parameters frequent gecontroleerd te worden gedurende de behandeling en zal de dosering zo nodig verlaagd of uitgesteld worden. (zie rubriek 4.4). Aangezien de gastro-intestinale resorptie van Alkeran wisselend is, kan het nodig zijn, om therapeutische plasmaspiegels te bereiken, de dosis met voorzichtigheid op te drijven tot myelosuppressie optreedt.

Multipel myeloom

Een klassiek behandelingsschema bestaat uit een dagelijkse dosis Alkeran van 0,15 mg/kg lichaamsgewicht verdeeld over 4 giften gedurende 4 dagen. Om de 6 weken te herhalen. De combinatie van Alkeran-prednison is efficiënter dan Alkeran alleen. De combinatie wordt meestal intermitterend gegeven.

Talrijke behandelingsschema's worden voorgesteld en gebruikt. Voor meer details gelieve de wetenschappelijke literatuur te raadplegen.

De behandeling langer dan 1 jaar verderzetten bij patiënten die erop reageren, blijkt de resultaten niet te verbeteren.

Alkeran injectie wordt intermitterend gebruikt, alleen of in combinatie met andere cytostatica, in doses die variëren van 8 tot 30 mg/m² lichaamsoppervlakte toegediend met tussenpozen van 2 tot 6 weken (voor meer details gelieve de literatuur te raadplegen). Wanneer Alkeran alleen gebruikt wordt is het

klassieke behandelingsschema: 0,4 mg/kg l.g. (16 mg/m² lichaamsoppervlakte) herhaald met geschikte tussenpozen (b.v. om de 4 weken) onder voorwaarde dat gedurende deze periode de hematologische parameters zich hebben hersteld.

Hoge dosisschema's omvatten gewoonlijk enkelvoudige intraveneuze doses van 100 tot 240 mg/m² lichaamsoppervlakte (ongeveer 2,5 tot 6 mg/kg lichaamsgewicht). Autologe beenmergtransplantatie is noodzakelijk na doses hoger dan 140 mg/m². In geval van nierinsufficiëntie zal de dosis met 50 % verlaagd worden. Aangezien hoge doses Alkeran I.V. ernstige myelosuppressie geven zal de behandeling voorbehouden worden aan gespecialiseerde centra en onder toezicht van ervaren artsen (zie rubriek 4.4).

Ovariumadenocarcinoom

Het klassieke behandelingsschema is: Alkeran tabletten 0,2 mg/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 5 dagen. Deze behandeling wordt herhaald om de 4 à 8 weken, of eerder wanneer het beenmerg zich heeft hersteld. Wanneer Alkeran intraveneus wordt toegediend en in monotherapie, wordt meestal een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht ($\pm$ 40 mg/m²) gegeven, herhaald om de 4 weken. In combinatie met andere cytostatica, gebruikt men doses tussen 0,3 mg en 0,4 mg/kg lichaamsgewicht (12 tot 16 mg/m² lichaamsoppervlakte), herhaald om de 4 à 6 weken.

Gevorderd mammacarcinoom

Alkeran oraal in een dosis van 0,15 mg/kg lichaamsgewicht of 6 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag gedurende 5 dagen om de 6 weken. In geval van myelotoxiciteit zal de dosis verlaagd worden.

Maligne melanoom

Regionale perfusie met Alkeran onder hyperthermie wordt gebruikt als adjuvans bij de chirurgische behandeling van maligne melanoom in een vroegtijdig stadium en als palliatieve behandeling van gevorderde maar gelokaliseerde melanomen (voor meer details gelieve de wetenschappelijke literatuur te raadplegen).

Sarcoma van de weke delen

Regionale perfusie met Alkeran onder hyperthermie wordt meestal in combinatie met chirurgie toegepast voor de behandeling van sarcoma van de weke weefsels. Alkeran werd ook gebruikt in combinatie met Actinomycine D (voor meer details gelieve de wetenschappelijke literatuur te raadplegen).

Pediatrische patiënten

Alkeran aan een conventionele dosering is zeer zelden geïndiceerd bij kinderen en richtlijnen betreffende de dosissen kunnen niet gegeven worden. Hoge doses Alkeran injectie, gevolgd door beenmergtransplantatie zijn toegediend aan kinderen. De richtlijnen van de posologie voor volwassenen, uitgedrukt in mg/m² lichaamsoppervlakte mogen gevolgd worden.

Gevorderd neuroblastoma

Doses tussen 100 en 240 mg/m² (soms verdeeld over 3 dagen) gevolgd door een hematopoëtische stamceltransplantatie werden gebruikt, alleen of in combinatie met radiotherapie en/of andere cytostatica.

Bejaarden

Ofschoon Alkeran in normale dosering frequent gebruikt wordt bij oudere patiënten zijn er geen specifieke gegevens over de toediening beschikbaar bij deze groep patiënten. De ervaring met het gebruik van Alkeran bij ouderlingen is beperkt. Alvorens hoge dosissen Alkeran voor injectie te geven aan bejaarde patiënten, dient men zich te garanderen van een voldoende algemene toestand en toereikende orgaanfuncties, in het bijzonder de nierfunctie.

Farmacokinetische studies met intraveneuze melfalan toonden geen verband tussen leeftijd en eliminatie van melfalan of terminale eliminatiehalfwaardetijd van melfalan. De beperkte beschikbare gegevens bieden geen ondersteuning voor specifieke aanbevelingen over dosisaanpassing bij bejaarde

patiënten die intraveneuze melfalan krijgen en lijken aan te geven dat de huidige praktijk van dosisaanpassing in functie van de algemene toestand van de bejaarde patiënt en van de mate van tijdens de behandeling bereikte beenmergonderdrukking moet worden aangehouden.

Nierinsufficiëntie

De variabele klaring van Alkeran kan verminderd zijn in geval van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Indien conventionele dosissen Alkeran voor injectie gebruikt worden (8 à 40 mg/m² lichaamsoppervlakte) is het aanbevolen de startdosis te halveren bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie en de volgende dosissen aan te passen in functie van de mate van hematologische onderdrukking.

Bij intraveneuze toediening van hoge dosissen Alkeran (100 à 240 mg/m² lichaamsoppervlakte) hangt de dosisvermindering af van de mate van nierinsufficiëntie (ongeacht het feit of hematopoëtische stamceltransplantatie heeft plaatsgevonden) en van de therapeutische noodzaak.

Voor de behandeling met hoge dosissen Alkeran zonder hematopoëtische stamceltransplantatie bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min) is het gebruikelijk de dosis te halveren. Gebruik van hoge dosissen Alkeran zonder hematopoëtische stamceltransplantatie is niet aanbevolen in geval van ernstigere nierinsufficiëntie.

Gebruik van hoge dosissen Alkeran voor injectie samen met een hematopoëtische stamceltransplantatie werd met succes uitgevoerd, zelfs bij dialysepatiënten met terminale nierinsufficiëntie. Raadpleeg de literatuur voor aanvullende gegevens.

Als Alkeran wordt toegediend met geneesmiddelen die cisplatine bevatten, is een dosisaanpassing vereist om de toxiciteit van melfalan te verminderen. Als voorzorgsmaatregelen voor dosisaanpassing worden vermeld, moeten de klinische gevolgen worden benadrukt (zie 4.5).

Voor Alkeran tabletten geven de beschikbare farmacokinetische gegevens geen aanbeveling ten aanzien van dosisreductie. Voorzichtigheidshalve zal men de initiële dosis verminderen.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing van Alkeran vereist bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Alkeran tabletten

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

Alkeran injectie

Injectie / infusie.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Na reconstitutie dient het geneesmiddel een heldere oplossing te zijn (zie rubriek 6.6).

De gereconstitueerde oplossing moet kleurloos, helder en vrijwel vrij van zichtbare deeltjes 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

ALKERAN IS EEN KRACHTIG CYTOSTATICUM EN MAG ALLEEN GEBRUIKT WORDEN ONDER TOEZICHT VAN ARTSEN MET ERVARING IN DE TOEDIENING VAN DEZE MIDDELEN.

Vaccinatie met een levend vaccin houdt bij immuungedeprimeerde patiënten een infectierisico in. Daarom is vaccinatie met levende vaccins niet aanbevolen.

Alkeran injectie

Gezien bij paraveneuze toediening van melfalan een beschadiging van de huid- en onderhuidweefsels kan optreden zal het product niet direct in een perifere vena toegediend worden. Het is aangeraden om de melfalan injectieoplossing toe te dienen door langzaam te injecteren in een snellopende i.v. infusie via een schoongemaakte injectiepoort of via een centraal veneuze lijn

Gezien de risico's en de vereiste ondersteunende zorg, dient toediening van hoge doses Alkeran oplossing voor infusie slechts te worden uitgevoerd door ervaren specialisten, in speciale centra met geschikte faciliteiten.

Voordat een hoge dosis melfalan oplossing voor infusie wordt toegediend, dient vast te staan dat de patiënt een voldoende goede conditie en orgaanstatus heeft.

Bij patiënten die hoge doses Alkeran I.V. krijgen moet het toedienen van profylactische anti-infectieuze middelen en bloedderivaten overwogen worden.

Alkeran mag niet worden gebruikt bij patiënten bij wie de ziekte eerder resistentie tegen dit geneesmiddel heeft getoond.

Trombo-embolische voorvallen

In combinatie met lenalidomide en prednison, of met thalidomide en prednison, of met dexamethason, wordt melfalan in verband gebracht met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie. Een behandeling die gericht is op het voorkomen van veneuze trombo-embolie is aanbevolen, in het bijzonder als er bij de patiënt sprake is van bijkomende trombotische risicofactoren (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Controle

Aangezien Alkeran een krachtig myelosuppressivum is, is het uiterst belangrijk om regelmatige bloedcontroles uit te voeren om overmatige beenmergonderdrukking en een risico op onomkeerbare beenmergaplasie te vermijden. Het volledige bloedbeeld moet worden gecontroleerd tijdens differentiële periodieke therapie, vooral bij het begin van de behandeling en ten minste vóór elke toediening. Controleer de gevolgen (medullaire onderdrukking, waaronder ernstige infecties, bloedingen en symptomatische anemie).

Omdat het aantal bloedcellen verder kan dalen na stopzetting van de behandeling, moet deze tijdelijk onderbroken worden bij de eerste tekenen van een abnormaal sterke daling van het aantal leukocyten of trombocyten.

Alkeran moet met omzichtigheid toegediend worden aan patiënten die onlangs behandeld werden met radiotherapie of chemotherapie, omwille van het risico op toegenomen beenmergtoxiciteit.

Nierinsufficiëntie

De nierklaring kan verminderd zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie en met myelosuppressie ten gevolge van nierinsufficiëntie. Dosisvermindering kan noodzakelijk zijn (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Deze patiënten moeten strikt opgevolgd worden.

Het gebruik van hoge doses melfalan kan acuut nierletsel veroorzaken, vooral bij patiënten met onderliggende nierinsufficiëntie en mogelijke risicofactoren voor een verminderde nierfunctie (bijv. gelijktijdig gebruik van nefrotoxische medicatie, amyloïdose enz).

Mutageniciteit

Er werden chromosomenafwijkingen waargenomen bij patiënten die melfalan gekregen hadden.

Carcinogeniciteit (Secundaire kanker)

- Meldingen geven aan dat melfalan, net zoals de andere alkylerende stoffen, leukemie veroorzaakt.
- Er is acute leukemie gemeld na behandeling met melfalan van ziektes zoals amyloïdosis, maligne melanoom, multipel myeloom, macroglobulinemie, koude agglutinatiesyndroom en ovariumcarcinoom.
- Uit een vergelijkend onderzoek van patiënten met ovariumcarcinoom die alkylerende stoffen toegediend kregen, en patiënten die deze niet kregen is gebleken dat het gebruik van alkylerende stoffen waaronder melfalan, de incidentie van acute leukemie significant verhoogt.
- *Voor aanvang van de behandeling dient het leukemogene risico (AML en MDS) te worden afgewogen tegen het potentiële therapeutische voordeel, met name indien het gebruik van melfalan in combinatie met thalidomide of lenalidomide en prednison wordt overwogen, aangezien is aangetoond dat deze combinaties het leukemogene risico vergroten. Vóór, tijdens en na de behandeling dient de arts de patiënt altijd te onderzoeken met de gebruikelijke metingen om kanker vroeg te kunnen opsporen en, indien nodig, een behandeling op te starten.*

Solide tumoren

Het gebruik van alkylerende agentia is geassocieerd met de ontwikkeling van tweede primaire tumoren (TPT). Vooral behandelingen op basis van lenalidomide toegediend na of in combinatie met melfalan en, in mindere mate, behandelingen op basis van thalidomide toegediend na of in combinatie met melfalan, zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op solide TPT bij patiënten met een recente diagnose van multipel myeloom.

De kenmerken van de patiënt (bv. leeftijd, etniciteit), de primaire indicatie en de risicofactoren in de omgeving (bv. roken) moeten worden beoordeeld alvorens melfalan toe te dienen.

Contraceptie

Vanwege het verhoogde risico op veneuze trombo-embolie bij patiënten behandeld met melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison, of met thalidomide en prednison, of met dexamethason, is het gebruik van gecombineerde orale anticonceptie afgeraden. Een patiënte die gecombineerde orale anticonceptie gebruikt, schakelt best over naar een andere effectieve en betrouwbare anticonceptie. *Het risico op veneuze trombo-embolie blijft 4 tot 6 weken bestaan na het stoppen van de gecombineerde orale anticonceptie.*

Vrouwen worden aanbevolen anticonceptie te gebruiken gedurende de behandelingsperiode en gedurende een periode van zes maanden na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Mannelijke patiënten dienen effectieve en betrouwbare anticonceptiemethoden te gebruiken gedurende de behandelingsperiode en gedurende een periode van drie maanden na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid

Vanwege de mogelijkheid van onomkeerbare onvruchtbaarheid als gevolg van behandeling met melfalan dienen mannelijke patiënten voorafgaand aan de behandeling advies in te winnen over het bewaren van sperma (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen met bekend effect Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ciclosporine

- Het verslechteren van de nierfunctie is beschreven bij patiënten die hoge doses Alkeran injectie toegediend kregen vóór hematopoëtische stamceltransplantatie en vervolgens ciclosporine kregen ter voorkoming van graft-versus-host ziekte.

Vaccinaties met een levend vaccin

- Vaccinatie met een levend vaccin is niet aanbevolen bij immuungedeprimeerde personen (zie rubriek 4.4).

Stoffen die platinum cisplatine bevatten

- De nefrotoxiciteit van platinumderivaten kan leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van Alkeran, waardoor de toxiciteit van Alkeran toeneemt.

Voedsel

- Voedselinname kan de biologische beschikbaarheid van melfalan verminderen. Patiënten moeten geïnformeerd worden dat ze melfalan tabletten op een lege maag moeten innemen.

Pediatrische patiënten

Nalidixinezuur

- Intraveneuze toediening van hoge dosissen melfalan en nalidixinezuur aan kinderen kan fatale hemorragische enterocolitis veroorzaken.

Busulfan

- Bij de pediatrische populatie is voor het regime met busulfan/melfalan gemeld dat de toediening van melfalan binnen 24 uur na de laatste orale toediening van busulfan van invloed kan zijn op het ontstaan van toxiciteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voortplantingsonderzoek bij dierproeven duidt erop dat melfalan toxisch is voor het embryo en teratogeen is bij doses die overeenkomen met de therapeutische doses (zie rubriek 5.3). De teratogeniciteit van Alkeran werd niet bestudeerd. Omwille van zijn mutagene eigenschappen en zijn structurele gelijkenis met gekende teratogene producten, is het mogelijk dat melfalan congenitale malformaties veroorzaakt bij nakomelingen van patiënten behandeld met Alkeran.

Zoals met iedere chemotherapie zullen adequate contraceptieve voorzorgen genomen worden, indien één van beide partners wordt behandeld met Alkeran.

Het gebruik van Alkeran tijdens de zwangerschap dient zoveel mogelijk vermeden te worden, voornamelijk tijdens het eerste trimester. Ongetwijfeld dient het potentiële risico voor de foetus te worden afgewogen ten opzichte van het mogelijk voordeel voor de moeder.

Borstvoeding

Het is niet geweten of melfalan wordt uitgescheiden via moedermelk. Het geven van borstvoeding dient te worden afgeraden aan moeders die behandeld worden met Alkeran.

Vruchtbaarheid

Bij muizen tast melfalan de vruchtbaarheid aan bij zowel mannetjes als vrouwtjes bij doses die overeenkomen met de klinische doses (zie rubriek 5.3).

Bij premenopauzale patiënten veroorzaakt Alkeran onderdrukking van de ovariumfunctie, met als gevolg amenorroe bij een aanzienlijk aantal patiënten.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is een schadelijk effect op de spermatogenese gebleken. Daarom is het mogelijk dat Alkeran een tijdelijke of blijvende steriliteit veroorzaakt bij mannelijke patiënten.

Het is raadzaam voor mannen die een behandeling met melfalan krijgen om voorafgaand aan de behandeling advies in te winnen over het bewaren van sperma vanwege het risico op onomkeerbare onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met Alkeran (zie rubriek 4.4).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

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

De uiteindelijke beslissing over de extra periode van anticonceptie dient te worden genomen door de arts en/of de patiënt (zie rubriek 4.4).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

De meest waargenomen bijwerkingen zijn: beenmergdepressie die leidt tot leukopenie, trombocytopenie en bloedarmoede, gastro-intestinale aandoeningen, alopecia (bij hoge doses), spieratrofie, spierfibrose, myalgie, verhoogde CPK-waarden in het bloed, een subjectief en voorbijgaand gevoel van warmte en/of tintelingen (alleen met Alkeran voor infusie)

De frequenties werden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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-lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Beenmergdepressie leidend tot leukopenie, trombocytopenie en anemie
	Zelden	Hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties ¹ (zie “Huid- en

		onderhuidaandoeningen”)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Er werden gevallen van interstitiële pneumonie en longfibrose gemeld; er waren ook meldingen van fatale longfibrose
Maagdarmsstelselaandoeningen ²	Zeer vaak	Nausea, braken, diarree; stomatitis na hoge dosissen
	Zelden	Stomatitis bij conventionele dosissen
	Niet bekend	Mondzweer
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Leveraandoeningen variërend van abnormale leverfunctiestests tot klinische manifestaties zoals hepatitis en geelzucht; veno-occlusieve aandoeningen zijn zijn gemeld na behandeling met hoge dosissen ³
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia bij hoge dosissen
	Vaak	Alopecia bij conventionele dosissen.
	Zelden	Maculopapuleuze erupties en pruritus (zie “Immuunsysteemaandoeningen”).
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen ⁴	Zeer vaak	Spieratrofie, spierfibrose, myalgie, stijging van de CPK-spiegels in het bloed.
	Vaak	Compartimentsyndroom
	Niet bekend	Spiernecrose, rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Bij myeloompatiënten met nierinsufficiëntie, een tijdelijke stijging van het ureumgehalte in het bloed is waargenomen in de vroege stadia van de behandeling met Alkeran.
	Niet bekend	Acuut nierletsel
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen ⁵	Niet bekend	Azoöspermie en amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Subjectief en voorbijgaand gevoel van warmte en/of tintelingen ³
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Diep veneuze thrombose, pulmonaire embolie ⁶

1. Allergische reacties zoals urticaria, oedeem, huiduitslag en anafylactische shock zijn gemeld na de aanvangsdosis of latere doses, met name na intraveneuze toediening. In combinatie met deze voorvallen is in zeldzame gevallen ook hartstilstand gemeld.
2. Alkeran tabletten: Gastro-intestinale aandoeningen zoals misselijkheid en braken komen voor bij ongeveer 30% van de patiënten die met Alkeran worden behandeld.
Alkeran injectie: De incidentie van diarree, braken en stomatitis geeft de dosislímiet aan bij patiënten die hoge doses Alkeran I.V. ontvangen in combinatie met een hematopoëtische stamceltransplantatie. Voorbehandeling met cyclofosfamide zou de ernst van de gastro-intestinale aandoeningen veroorzaakt door hoge doses melfalan verminderen (zie bestaande literatuur).
3. Alleen met Alkeran voor infusie
4. Alleen met Alkeran voor infusie na toediening van regionale lidmaatperfusie.
- 3./5. Omkeerbare onvruchtbaarheid en onomkeerbare onvruchtbaarheid zijn gemeld met Alkeran, wat verband kan houden met de dosering en de duur van de behandeling. De totale dosis waarbij er geen vruchtbaarheidsrisico bestaat, is niet vastgesteld. Omdat er gewoonlijk combinatietherapie wordt gebruikt, kan de mate waarin de testiculaire of ovariële functie wordt aangetast, moeilijk worden voorspeld.
6. Symptomen/tekenen die verband kunnen houden met een trombo-embolisch voorval, in het bijzonder wanneer Alkeran wordt gebruikt in combinatie met lenalidomide en prednison, met thalidomide en prednison of met dexamethason.

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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen

Alkeran tabletten:

De meest waarschijnlijke symptomen van acute orale overdosering zijn gastro-intestinale klachten waaronder nausea, braken en diarree.

Alkeran injectie:

De onmiddellijke effecten van acute overdosering langs intraveneuze weg zijn nausea en braken. Beschadiging van de gastro-intestinale mucosa en diarree, soms met bloedingen, zijn gemeld na overdosering.

Het belangrijkste effect na toediening van Alkeran tabletten of Alkeran injectie is beenmergdepressie leidende tot leukopenie, thrombocytopenie en anemie. Onomkeerbaar beenmergfalen werd waargenomen.

Behandeling

Algemene ondersteunende maatregelen moeten worden genomen samen met bloed- en plaatjes-transfusies.

Hospitalisatie, antibiotica profylaxie en het gebruik van hematologische groeifactoren dienen te worden overwogen. Er bestaat geen specifiek antidotum. Het bloedbeeld moet nauwkeurig gevolgd worden gedurende ten minste 4 weken na overdosering tot er tekenen van recuperatie beginnen op te treden.

Melfalan lijkt niet te worden geëlimineerd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, antineoplastische middelen. Alkylerende middelen. Stikstofmosterdanalogen, ATC-code: L01A A03.

Werkingsmechanisme

Melfalan is een bifunctioneel alkylerend middel.

Via de vorming van carbonium tussenproducten uit elk van de twee bis-2-chloorethyl groepen treedt alkylering op door covalente binding aan N-7 groep van guanine DNA, met als gevolg cross-linking van DNA. Replicatie van cellen wordt hierdoor verhinderd.

Farmacodynamische effecten

Drie hoofdmechanismen van chemoresistentie kunnen optreden als reactie op behandeling met alkylerende middelen, waaronder melfalan: vermindering van medicijntoegang tot tumorcellen, inactivering van het medicijn en stimulatie van de DNA-reparatiemechanismen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Melfalan, alleen of in combinatie, werd beschouwd als de zorgstandaard voor patiënten met multipel myeloom die niet in aanmerking kwamen voor autologe stamceltransplantatie.

In het verleden werd melfalan gebruikt voor de behandeling van gevorderd ovariumcarcinoom en borstcarcinoom, als monotherapie of gecombineerde therapie. In de loop van de tijd zijn er nieuwe behandelingen ontstaan die de voorkeur hebben gekregen voor deze patiëntenpopulatie. Melfalan wordt echter nog steeds in bepaalde klinische situaties en in bepaalde regio's gebruikt. In het standaard bestudeerde klinische dosisbereik heeft melfalan een klinisch aanvaardbaar acuut toxiciteitsprofiel, voornamelijk gekenmerkt door myelosuppressie en de complicaties ervan (zoals infecties), mucositis en gastro-intestinale reacties (misselijkheid, braken, diarree). Langdurige blootstelling veroorzaakt geneesmiddelgerelateerde leukemie. Voor het bepalen van de juiste baten / risicoverhouding moet de langetermijnprognose van de patiënt worden overwogen, evenals de beschikbaarheid van nieuwe effectieve behandelingen voor de behandeling van recidiverende eierstokkanker.

Bij borstcarcinoom is de belangrijkste toxiciteit geassocieerd met melfalan beenmergfalen, wat kan leiden tot leukopenie en trombocytopenie. Het is belangrijk om de hematologische parameters van patiënten tijdens de behandeling te controleren. Van Melfalan is ook bekend dat het potentieel leukemogeen is.

Melfalan is opgenomen in behandelingsgroepen in gerandomiseerde wereldwijde en regionale fase II- of III-onderzoeken van de coöperatieve oncologiegroep bij kinderen en volwassenen met een hoogrisico neuroblastoom. Behandeling met hoge dosis melfalan, in combinatie met totale lichaamsbestraling en autologe stamceltransplantatie, wordt geassocieerd met significante morbiditeit en mortaliteit. Behandelingsgerelateerde myelosuppressie komt bij alle patiënten voor en de duur van neutropenie graad 4 kan worden verlengd. De incidentie van sepsis, die kan leiden tot behandelingsgerelateerde sterfte, en van bloedingen is hoog. Gastro-intestinale toxiciteit is aanzienlijk, bij de meeste patiënten treedt ernstige behandelingsgerelateerde mucositis op. Onderzoekers hebben met deze procedure een VOD (veno-occlusive disease) gemeld. Pediatrische kankercentra die deze behandeling toedienen, kunnen deze toxiciteit beheersen.

Melfalan is momenteel opgenomen in behandelingsgroepen in gerandomiseerde globale en regionale fase II- of III-studies van de coöperatieve oncologische groep met behulp van geïsoleerde ledemaatperfusie in behandelingsgroepen met gelokaliseerd maligne melanoom of sarcoom van de weke delen in de ledematen.

Een gerandomiseerd prospectief onderzoek met hoge doses Alkeran injectie in vergelijking met het staken van elke behandeling toonde een significante toename in ziektevrije overleving.

Pediatrische patiënten

Zie rubrieken 4.2 en 4.4.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Alkeran tabletten:

De absorptie van orale melfalan is zeer variabel wat betreft tijd tot verschijnen van het product in het plasma (latentietijd) en de plasmapiek.

In studies van de biologische beschikbaarheid van melfalan, lag de absolute, gemiddelde biologische beschikbaarheid tussen 56 en 85%.

Intraveneuze toediening kan gebruikt worden om de absorptievariaties in verband met myeloablatieve behandeling te vermijden.

Tijdens een studie bij 18 patiënten die oraal 0,2 tot 0,25 mg melfalan/kg lichaamsgewicht toegediend kregen werd een piekplasmaconcentratie (gaande van 87 tot 350 ng/ml) bereikt na 0,5 tot 2 uur.

De orale toediening van Alkeran onmiddellijk na de maaltijd verlengt de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie en vermindert het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve tussen 39 en 54 %.

Distributie

Melfalan bindt zich matig aan plasma-eiwitten. Het bindingspercentage aan plasma-eiwitten is 69% à 78%. Er werd aangetoond dat de eiwitbinding lineair is binnen de spreiding van gewoonlijk bereikte plasmaconcentraties tijdens behandeling met standaarddosissen, maar dat ze door de plasmaconcentraties kan bepaald worden bij behandeling met hoge dosissen. Serumalbumine is het belangrijkste bindingseiwit en zorgt voor ongeveer 55 à 60% van de eiwitbinding. 20% bindt zich aan zure α 1- glycoproteïne. Daarnaast toonden studies van de binding van melfalan het bestaan aan van een onomkeerbaar element ten gevolge van alkyleringsreactie met plasma-eiwitten.

Na toediening van een infuus aan een dosering van 5 tot 23 mg/m² (ongeveer 0,1 tot 0,6 mg/kg) over 2 min. bij 10 patiënten met ovariumcarcinoom en multipel myeloom, waren de gemiddelde distributievolumes bij steady-state en in het centraal compartiment respectievelijk $29,1 \pm 13,6$ liter en $12,2 \pm 6,5$ 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 $40,2 \pm 18,3$ liter en $18,2 \pm 11,7$ liter.

Na hyperthermische (39°C) perfusie van de onderste extremiteit met melfalan 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 $2,87 \pm 0,8$ liter en $1,01 \pm 0,28$ liter.

Melfalan gaat in beperkte mate doorheen de bloed-hersenbarrière. Verschillende onderzoekers konden geen meetbare hoeveelheid van het geneesmiddel vinden in stalen cerebrospinaal vocht. Eén enkele studie bij kinderen met hoge dosissen toonde kleine concentraties aan (~10% van de plasmaconcentratie).

Biotransformatie

In-vivo- en in-vitrogegevens 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 inactief.

Eliminatie

Alkeran tabletten:

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 18 patiënten die oraal melfalan kregen met 0,2 tot 0,25 mg/kg lichaamsgewicht, was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd $1,12 \pm 0,15$ uur

Alkeran injectie:

Bij 8 patiënten, na een bolusinjectie van 0,5 tot 0,6 mg/kg was de initiële en terminale halfwaardetijd respectievelijk $7,7 \pm 3,3$ min. en $108 \pm 20,8$ min. Na injectie werd monohydroxymelfalan en

dihydroxymelfalan in het plasma aangetroffen met piekspiegels na ongeveer 60 en 105 minuten respectievelijk. De halfwaardetijd na *in vitro* incubatie van serum met melfalan bij 37°C bedroeg 126 ± 6 min. Dit suggereert dat spontane afbraak eerder dan enzymatische metabolisatie de voornaamste factor is in de halfwaardetijd van het product bij mensen.

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 met verhoogde diurese die hoge doses Alkeran (140 mg/m²) intraveneus toegediend kregen, waren de gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden respectievelijk $6,5 \pm 3,6$ minuten en $41,4 \pm 16,5$ minuten. Bij 28 patiënten met verschillende maligne aandoeningen die doses van 70 tot 200 mg/m² in een 2 tot 20 minuten infuus toegediend kregen, waren de gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden respectievelijk $8,8 \pm 6,6$ min. en $73,1 \pm 45,9$ min. De gemiddelde klaring was $564,6 \pm 159,1$ ml/min.

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.

Bijzondere patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

De eliminatie van melfalan kan verminderd zijn in geval van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bejaarden

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Alkeran is mutageen bij dieren.

Genotoxiciteit: melfalan is genotoxisch in in-vitro- en in-vivo-omgevingen.

Carcinogeniteit: melfalan is bij dieren kankerverwekkend bij doses die geacht worden overeen te komen met de therapeutische doses.

Voortplantingstoxiciteit: bij muizen tast melfalan de vruchtbaarheid aan bij zowel mannetjes als vrouwtjes bij doses die overeenkomen met de klinische doses. Bij de mannetjes zijn chromosoomafwijkingen waargenomen in de kiemcellen en bij de vrouwtjes is een aanzienlijke afname van de vruchtbaarheid waargenomen. Voortplantingsonderzoek bij dierproeven duidt erop dat melfalan toxisch is voor het embryo en teratogeen bij doses die overeenkomen met de therapeutische doses. Bij blootgestelde babymuizen zijn afwijkingen waargenomen in de volgende organen: hersenen (onvoldoende ontwikkeling, misvorming, meningocele en encefalocele), ogen (anofthalmie en microftalmie), beenderen (verkleining van onderkaken en staart), en hepatocele.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Alkeran tabletten:

Kern:

Microkristallijne cellulose
Crospovidone
Colloïdale siliciumoxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Opadry® White YS-1-18097-A : hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol 400

Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:

Poeder:

Zoutzuur
Polyvidon K12

Oplosmiddel:

Natriumcitraat
Propyleenglycol
Ethanol 96%
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:

Alkeran is onstabiel in infusievloeistoffen. Alkeran mag enkel gemengd worden met fysiologische zoutoplossingen (0,9 % NaCl). Alkeran mag niet gemengd worden met infusieoplossingen die glucose bevatten.

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

Alkeran tabletten:

Geen onverenigbaarheid bekend.

6.3 Houdbaarheid

Alkeran tabletten: 3 jaar.

Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie: 3 jaar.

Na reconstitutie moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Alle ongebruikte porties moeten worden weggegooid. De gereconstitueerde oplossing mag niet worden gekoeld, omdat dit neerslag zal veroorzaken.

Bij verdere verdunning in de infusie-oplossing heeft Melfalan injectie een verminderde stabiliteit en neemt de snelheid van afbraak snel toe met toenemende temperatuur. Als toediening plaatsvindt bij een omgevingstemperatuur van ongeveer 25 °C, mag de totale tijd tussen de bereiding van de injecteerbare oplossing en het einde van de infusie niet langer zijn dan 1,5 uur. In geval van zichtbare troebelheid of kristallisatie in gereconstitueerde of verdunde oplossingen, moet het preparaat worden verwijderd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Alkeran tabletten: Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie: bewaren beneden 30°C en beschermen tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alkeran tabletten:
Fles met 25 tabletten.

Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:
Doos met 1 flacon gevriesdroogd poeder en 1 ampul van 10 ml solvent.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alkeran tabletten: Er zijn geen risico's verbonden aan het manipuleren van de tabletten op voorwaarde dat de buitenste omhulling intact blijft. De tabletten mogen niet gebroken worden.

Alkeran poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:

A. VOORZORGEN:

De Alkeran oplossing moet bereid worden door of onder toezicht van een apotheker die vertrouwd is met hanteringstechnieken.

De Alkeran oplossing moet klaargemaakt worden in een aseptische eenheid voorzien van een verticale laminaire flow. Indien dergelijke eenheid niet beschikbaar is, moet het bereid worden in een lokaal dat hiervoor ingericht is nabij de afdeling of het ziekenhuis.

Bij de bereiding moet het personeel de volgende beschermingsmaatregelen nemen:

- wegwerphandschoenen in polyvinylchloride;
- heelkundig gezichtsmasker;
- beschermbril; die na gebruik zorgvuldig met water gereinigd moet worden;
- wegwerpschort.

Gecontamineerde oppervlaktes zullen zeer overvloedig met water gereinigd worden.

In geval van contact met de huid, moet deze overvloedig met zeep gewassen worden en gespoeld met koud water.

In geval van contact met de ogen moeten die ONMIDDELIJK geïrrigeerd worden met een collyrium van natriumchloride en moet ook meteen een arts geconsulteerd worden. Als er geen collyrium beschikbaar is, mag men zeer overvloedig met water spoelen.

B. BEREIDING:

Het reconstitueren moet snel gebeuren. Reconstitueer maar één injectieflacon per keer. Het product (poeder en oplosmiddel) moet op kamertemperatuur zijn, bij voorkeur tussen 20°C en 25°C, voordat het wordt gereconstitueerd.

Bereid op kamertemperatuur een oplossing van Alkeran door 10 ml van het (bijgeleverde) oplosmiddel toe te voegen aan het gevriesdroogd poeder en schud **onmiddellijk en krachtig** totdat het poeder volledig is opgelost. Deze oplossing bevat 5 mg melfalan per ml en heeft een pH van ongeveer 6,5. De Alkeran-oplossing is slechts beperkt houdbaar en moet dus onmiddellijk gebruikt worden. Deze oplossing mag niet in de koelkast bewaard worden (neerslag). Ongebruikte oplossing moet vernietigd worden. De gereconstitueerde oplossing moet kleurloos, helder en vrijwel vrij van zichtbare deeltjes zijn.

C. TOEDIENINGSWEGEN:

Alkeran wordt intraveneus toegediend behalve in die gevallen waar regionale arteriële perfusie is aangewezen. Alkeran moet langzaam ingespoten worden (via een zij-ingang van een snellopend infuus). Alkeran mag ook verdund in een infuus toegediend worden. Alkeran mag enkel met natriumchloride 0,9 % oplossing toegediend worden. Alkeran is niet compatibel met dextroseoplossingen.

Alkeran is onstabiel in infusievloeistoffen en de snelheid van degradatie neemt toe in functie van de temperatuur. Bij 25°C mag tussen de bereiding en de toediening niet meer dan 1,5 uur verlopen. In geval van zichtbare kristallisatie of troebelheid in de gereconstitueerde ampul of in de verdunde oplossing moet men de Alkeran oplossing vernietigen.

Extravasatie van Alkeran moet vermeden worden. Wanneer directe intraveneuze toediening moeilijk blijkt, moet men het gebruik van een centrale veneuze catheter overwegen. De toediening van hoge doses Alkeran, al of niet met autologe beenmergtransplantatie, via een centrale catheter is aanbevolen.

Voor toediening via regionale arteriële perfusie, gelieve de literatuur te raadplegen.

D. VERNIETIGING:

De resterende Alkeran-oplossing moet in het afvoersysteem met een grote hoeveelheid water weggespoeld worden. Puntige voorwerpen zoals naalden, spuiten, toedieningssysteem en ampullen moeten geplaatst worden in harde recipiënten, voorzien van een waarschuwingsteken. Het personeel dat instaat voor de vernietiging moet op de hoogte zijn van de te nemen voorzorgen..

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

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

Fabrikanten:

Tabletten:
Excella GmbH,
Nümberger Strasse 12,
D – 90537 Feucht,
Duitsland.

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.,
Strada Provinciale Asolana 90,
43056 San Polo di Torrile (Parma),
Italië.

Cenexi - Laboratories Thissen S.A.
Rue de la Papyree 2-4-6,
Braine-l'Alleud, 1420,België.

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

ALKERAN 2 mg filmomhulde tabletten: BE058353
ALKERAN 50 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie: BE164561

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

ALKERAN 2 mg filmomhulde tabletten: 26 januari 1965

ALKERAN 50 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie: 01 mei 1965

Datum van laatste verlenging:

ALKERAN 2 mg filmomhulde tabletten:

ALKERAN 50 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 12/2024