

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PHELINUN 50 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie
PHELINUN 200 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PHELINUN 50 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg melfalan (in de vorm van melfalanhydrochloride).

Na reconstitutie met 10 ml oplosmiddel is de uiteindelijke concentratie van de oplossing 5 mg/ml.

Hulpstoffen met bekend effect

Na reconstitutie bevat één flacon 0,68 mmol (15,63 mg) natrium, 400 mg ethanol en 6,2 g propyleenglycol.

PHELINUN 200 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 200 mg melfalan (in de vorm van melfalanhydrochloride).

Na reconstitutie met 40 ml oplosmiddel is de uiteindelijke concentratie van de oplossing 5 mg/ml.

Hulpstoffen met bekend effect

Na reconstitutie bevat één flacon 2,72 mmol (62,52 mg) natrium, 1,6 g ethanol en 24,9 g propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Poeder: witte tot lichtgele gevriesdroogde poeder of cake.

Oplosmiddel: heldere kleurloze vloeibare oplossing.

De pH van de gereconstitueerde oplossing ligt tussen 6,0 en 7,0 en de osmolaliteit bedraagt 75 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Een hoge dosis PHELINUN alleen of in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen en/of bestraling van het hele lichaam is geïndiceerd voor de behandeling van:

- multipel myeloom,
- maligne lymfoom (hodgkin-, non-hodgkinlymfoom),
- acute lymfoblastische en myeloblastische leukemie,

- neuroblastoom bij kinderen,
- eierstokkanker,
- mamma-adenocarcinoom.

PHELINUN in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen is geïndiceerd als conditionering met verminderde intensiteit (RIC-voorbehandeling) voorafgaand aan allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (allo-HSCT) bij maligne hematologische ziekten bij volwassenen.

PHELINUN in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen is geïndiceerd als conditioneringsregime voorafgaand aan allo-HSCT bij hematologische ziekten bij pediatrische patiënten als:

- myeloablatieve conditionering (MAC) bij maligne hematologische ziekten
- RIC-voorbehandeling bij niet-maligne hematologische ziekten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De toediening van PHELINUN moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de toepassing van chemotherapeutische geneesmiddelen en de conditionerende behandeling voorafgaand aan hematopoëtische stamceltransplantatie.

Dosering

Volwassenen

Multipel myeloom, maligne lymfoom (hodgkin-, non-hodgkinlymfoom), acute lymfoblastische en myeloblastische leukemie (ALL en AML), eierstokkanker en mamma-adenocarcinoom, hoge dosering
Het doseringsschema is als volgt: één dosis tussen 100 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak (ongeveer 2,5 tot 5,0 mg/kg lichaamsgewicht). De dosis kan gelijkmatig worden verdeeld over 2 of 3 opeenvolgende dagen. Autologe hematopoëtische stamceltransplantatie is nodig na doses van meer dan 140 mg/m² lichaamsoppervlak.

Maligne hematologische ziekten, voorafgaand aan allo-HSCT

De aanbevolen dosis bedraagt 140 mg/m² als enkelvoudige dagelijkse infusie of 70 mg/m² eenmaal daags gedurende twee opeenvolgende dagen.

Pediatrische patiënten

Acute lymfoblastische en myeloblastische leukemie, hoge dosering

Het doseringsschema is als volgt: één dosis tussen 100 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak (ongeveer 2,5 tot 5,0 mg/kg lichaamsgewicht). De dosis kan gelijkmatig worden verdeeld over 2 of 3 opeenvolgende dagen. Autologe hematopoëtische stamceltransplantatie is nodig na doses van meer dan 140 mg/m² lichaamsoppervlak.

Neuroblastoom bij kinderen

De aanbevolen dosering om een met een conventionele behandeling verkregen respons te consolideren is een enkelvoudige dosis tussen 100 mg/m² en 240 mg/m² lichaamsoppervlak (eventueel gelijkmatig verdeeld over 3 opeenvolgende dagen) samen met autologe hematopoëtische stamceltransplantatie. De infusie wordt alleen of in combinatie met radiotherapie en/of andere cytotoxische geneesmiddelen gebruikt.

Hematologische ziekten, voorafgaand aan allo-HSCT

De aanbevolen dosering is als volgt:

- maligne hematologische ziekten: 140 mg/m² als enkelvoudige dagelijkse infusie;
- niet-maligne hematologische ziekten: 140 mg/m² als enkelvoudige dagelijkse infusie of 70 mg/m² eenmaal daags gedurende twee opeenvolgende dagen.

Trombo-embolische complicaties

De tromboseprofylaxe moet ten minste gedurende de eerste 5 maanden van de behandeling worden toegediend, met name bij patiënten met een groter risico op trombose. De beslissing om antitrombotische profylactische maatregelen te nemen moet worden genomen na een zorgvuldige beoordeling van de onderliggende risico's voor de individuele patiënt (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanbeveling voor toediening van PHELINUN aan ouderen.

Bij ouderen worden echter vaak conventionele doses melfalan toegediend.

De ervaring met het gebruik van een hoge dosis melfalan bij oudere patiënten is beperkt. Daarom moet worden overwogen om bij oudere patiënten te zorgen voor een goede prestatiestatus en orgaanfunctie voordat een hoge dosis melfalan wordt toegediend.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosering worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Bij een verminderde nierfunctie kan de klaring van melfalan, die variabel kan zijn, afnemen.

Een hoge dosis melfalan met hematopoëtische stamcelredding werd zelfs met succes toegepast bij dialyseafhankelijke patiënten met terminaal nierfalen.

Als leidraad is voor een behandeling met een hoge dosis melfalan zonder hematopoëtische stamcelredding bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min) een dosisvermindering van 50% gebruikelijk. Een hoge dosis melfalan (boven 140 mg/m²) zonder hematopoëtische stamcelredding mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstigere nierinsufficiëntie.

Voor hoge intraveneuze doses melfalan (100 tot 240 mg/m² lichaamsoppervlak) kan dosisverlaging noodzakelijk zijn, afhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie, van de vraag of hematopoëtische stamcellen worden teruggegeven, en van de therapeutische behoefte. Een injectie met melfalan in doses hoger dan 140 mg/m² moet worden gegeven met hematopoëtische stamcelredding.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie en dat er onvoldoende gegevens zijn voor patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen om te zorgen voor voldoende hydratatie en geforceerde diurese en de profylactische toediening van de anti-infectieuze middelen (bacteriële, schimmel, virale) van de patiënten (zie rubriek 4.4).

Voorbehandeling met cyclofosfamide lijkt de ernst van de door een hoge dosis PHELINUN geïnduceerde gastro-intestinale schade te verminderen; de literatuur dient te worden geraadpleegd voor bijzonderheden (zie rubriek 4.8).

Toepassing van profylactische maatregelen zoals de toediening van anti-infectieuze middelen kan zinvol zijn (zie rubriek 4.8).

Het optreden van GvHD kan voorkomen worden door immunosuppressieve therapie toe te passen na hematopoëtische stamceltransplantatie als profylaxis (zie rubriek 4.8).

PHELINUN is uitsluitend bedoeld voor intraveneus gebruik.

Er bestaat een risico op extravasatie wanneer PHELINUN wordt toegediend langs perifere intraveneuze weg. In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk worden onderbroken en dient toediening via een centrale veneuze lijn plaats te vinden.

Wanneer een hoge dosis met of zonder transplantatie wordt toegediend, wordt toediening als verdunning via een centrale veneuze lijn aanbevolen om extravasatie te voorkomen.

Het wordt aanbevolen om PHELINUN als concentraat (5 mg/ml) langzaam in de injectie-opening van een snellopende infuusoplossing te injecteren.

Indien langzame injectie van het concentraat (5 mg/ml) in een snellopende infusieoplossing niet passend is, kan PHELINUN verder verdund met een 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie worden toegediend in een 'langzaam lopende' oplossing in een infuuszak. De totale tijd vanaf de bereiding van de oplossing tot het einde van de infusie mag niet langer zijn dan 1 uur en 30 minuten. Wanneer PHELINUN verder wordt verdund in een infusieoplossing, neemt de stabiliteit ervan af en stijgt de afbraaksnelheid bij toenemende temperatuur snel.

Het wordt aanbevolen om de infusie te laten plaatsvinden bij een temperatuur van minder dan 25 °C.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

De bereiding van injecteerbare cytotoxische oplossingen moet worden uitgevoerd door daartoe opgeleide professionele zorgverleners met kennis van het hanteren van alkyliserende middelen, onder omstandigheden waarin de bescherming van de omgeving en de veiligheid van de zorgverlener zijn gewaarborgd.

Excreta en braaksel dienen met voorzichtigheid te worden gehanteerd. Zwangere personeelsleden moeten worden gewaarschuwd en dienen hantering van PHELINUN te vermijden.

Als PHELINUN per ongeluk in contact komt met de huid, moet deze onmiddellijk grondig worden gewassen met water en zeep.

Bij onbedoeld contact met de ogen of slijmvliezen dienen deze grondig met water te worden gespoeld. Inademing van het product moet worden vermeden.

Resten van het geneesmiddel alsook alle materialen die voor reconstitutie en toediening zijn gebruikt, moeten worden verwijderd volgens de standaardprocedures voor cytotoxische producten, waarbij de lokale voorschriften inzake de verwijdering van gevaarlijk afval in acht moeten worden genomen.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (alleen in verband met de behandeling voorafgaand aan HSCT) en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Melfalan kan lokale weefselschade veroorzaken. In geval van extravasatie mag het middel niet via directe injectie in een perifere ader worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Veno-occlusieve leveraandoening is een belangrijke complicatie die tijdens de behandeling met melfalan kan optreden.

Controle

Aangezien melfalan een krachtig myelosuppressivum is, is het van essentieel belang dat het bloedbeeld zorgvuldig wordt gecontroleerd om de kans op overmatige myelosuppressie en het risico op irreversibele beenmergplasie of irreversibel beenmergfalen te vermijden.

Cytopenie kan aanhouden na het staken van de behandeling. Bij het eerste teken van een abnormaal sterke daling van het aantal leukocyten of ernstige trombocytopenie dient de behandeling derhalve tijdelijk te worden onderbroken.

Vanwege de verhoogde beenmergtoxiciteit is voorzichtigheid geboden wanneer PHELINUN wordt toegediend aan patiënten die onlangs radiotherapie of chemotherapie hebben ondergaan.

Het wordt aanbevolen om te zorgen voor voldoende hydratatie van patiënten, geforceerde diurese en profylactische toediening van anti-infectieuze middelen (tegen bacteriële, schimmel- en virusinfectie). Indien nodig moet toediening van bloedproducten worden overwogen. Het wordt aanbevolen om de algemene toestand en de nierstatus van patiënten die hoge doses PHELINUN krijgen, te monitoren.

De incidentie van diarree, braken en stomatitis vormt de dosisbeperkende toxiciteit bij patiënten die hoge intraveneuze doses PHELINUN toegediend krijgen in verband met autologe beenmergtransplantatie. Voorbehandeling met cyclofosfamide lijkt de ernst van de door een hoge dosis PHELINUN geïnduceerde gastro-intestinale schade te verminderen; de literatuur dient te worden geraadpleegd voor bijzonderheden.

Mutageniciteit

Melfalan is mutageen bij dieren en er zijn chromosoomaberraties waargenomen bij patiënten die met het geneesmiddel werden behandeld.

Carcinogeniteit

Acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastische syndromen

Er is gemeld dat melfalan leukemogeen is (acute leukemie en myelodysplastische syndromen). Er zijn meldingen gedaan van acute leukemie die optrad na behandeling met melfalan voor aandoeningen als amyloïd, maligne melanoom, multipel myeloom, macroglobulinemie, koude-agglutinesyndroom en eierstokkanker.

Wanneer het gebruik van melfalan wordt overwogen, moet het leukemogene risico worden afgewogen tegen het potentiële therapeutische voordeel, met name bij gebruik in combinatie met thalidomide of lenalidomide en prednison, aangezien is vastgesteld dat deze combinaties het leukemogene risico verhogen. Vóór, tijdens en na de behandeling moet de arts bij de patiënten de gebruikelijke controles uitvoeren om kanker in een vroeg stadium op te sporen en zo nodig met behandeling te beginnen.

Vaste tumoren

Er is een verband geconstateerd tussen het gebruik van alkylerende middelen en de ontwikkeling van tweede primaire maligniteiten (SPM). In het bijzonder wanneer melfalan wordt gebruikt in combinatie met lenalidomide en prednison, en in mindere mate in combinatie met thalidomide en prednison, is een verband geconstateerd met een verhoogde kans op vaste SPM bij oudere patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom.

Trombo-embolische complicaties

Er is een verband vastgesteld tussen het gebruik van melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide of dexamethason en een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties.

Met name bij patiënten met verhoogde risicofactoren voor trombose moeten antitrombotische profylactische maatregelen worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Indien bij de patiënt trombo-embolische complicaties optreden, moet de behandeling worden stopgezet en moet de standaardbehandeling met anticoagulantia worden gestart. Zodra de patiënt gestabiliseerd is met behulp van de antistollingstherapie en de complicaties van het trombo-embolische voorval onder controle zijn, kan melfalan worden gebruikt in combinatie met lenalidomide en prednison of kan de behandeling met thalidomide en prednison of dexamethason afhankelijk van de beoordeling van de risico's en voordelen in de oorspronkelijke dosis worden hervat. De patiënt moet de antistollingstherapie tijdens de behandeling met melfalan voortzetten.

Nierinsufficiëntie

Aangezien bij patiënten met nierinsufficiëntie duidelijke beenmergsuppressie kan optreden, moeten deze patiënten nauwlettend worden gecontroleerd.

Er kan sprake zijn van een verminderde klaring van melfalan bij patiënten met nierinsufficiëntie bij wie zich mogelijk ook uremische beenmergsuppressie voordoet. Dosisverlaging kan daarom noodzakelijk zijn en deze patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van melfalan voorafgaand aan allo-HSCT bij kinderen jonger dan 2 jaar met AML zijn niet vastgesteld, aangezien gegevens over de veiligheid en de totale overleving (OS) voor deze leeftijdsgroep niet afzonderlijk worden gerapporteerd (zie rubriek 4.8 en 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van melfalan als onderdeel van het conditioneringsregime voorafgaand aan allo-HSCT bij kinderen jonger dan 2 jaar met ALL zijn niet vastgesteld.

Melfalan mag bij jongeren ouder dan 12 jaar met AML niet worden gebruikt als conditionerende behandeling voorafgaand aan allo-HSCT vanwege een verhoogde transplantatiegerelateerde mortaliteit (zie rubriek 5.1).

Hulpstoffen met bekend effect

Ethanol

PHELINUN 50 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 0,4 g alcohol (ethanol) per flacon met oplosmiddel, wat overeenkomt met 42 mg/ml (0,42% g/v). De hoeveelheid in 10 ml van dit geneesmiddel komt overeen met 10 ml bier of 4 ml wijn.

PHELINUN 200 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 1,6 g alcohol (ethanol) per flacon met oplosmiddel, wat overeenkomt met 42 mg/ml (0,42% g/v). De hoeveelheid in 40 ml van dit geneesmiddel komt overeen met 40 ml bier of 17 ml wijn.

Ter vergelijking: voor een volwassene die een glas wijn of 500 ml bier drinkt, bedraagt het bloedalcoholgehalte (BAG) waarschijnlijk ongeveer 50 mg/100 ml.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die propyleenglycol of ethanol bevatten kan tot ophoping van ethanol leiden en schadelijke effecten veroorzaken, vooral bij jonge kinderen met een lage of onvolgroeide metabole capaciteit.

Volwassenen

Een dosis van 200 mg/m² van dit geneesmiddel, toegediend aan volwassenen met een gewicht van 70 kg, zou een blootstelling aan 40 mg/kg ethanol tot gevolg hebben, wat een verhoging van het BAG met ongeveer 6,67 mg/100 ml zou kunnen veroorzaken.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft waarschijnlijk geen effect bij volwassenen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Een dosis van 240 mg/m² van dit geneesmiddel, toegediend aan een kind van 8 jaar oud met een gewicht van 30 kg, zou een blootstelling aan ethanol van 76,8 mg/kg tot gevolg hebben, wat een verhoging van het BAG met ongeveer 12,8 mg/100 ml zou kunnen veroorzaken.

Een dosis van 240 mg/m² van dit geneesmiddel, toegediend aan een kind van 12 jaar oud met een gewicht van 40 kg, zou een blootstelling aan ethanol van 110 mg/kg tot gevolg hebben, wat een verhoging van het BAG van ongeveer 18,3 mg/100 ml zou kunnen veroorzaken.

De hoeveelheid alcohol in deze bereiding heeft waarschijnlijk effect op kinderen en jongeren tot 18 jaar. Mogelijke effecten zijn onder meer slaperigheid en gedragsveranderingen. De aanwezige alcohol

kan ook van invloed zijn op het vermogen om zich te concentreren en deel te nemen aan fysieke activiteiten.

Voorzichtigheid is geboden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar en groepen met een verhoogd risico, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

Propyleenglycol

PHELINUN 50 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 6,2 g propyleenglycol per 10 ml oplosmiddel, wat overeenkomt met 0,62 g/ml.

PHELINUN 200 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 24,9 g propyleenglycol per 40 ml oplosmiddel, wat overeenkomt met 0,62 g/ml.

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

Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakt bij dieren of mensen, kan het de foetus bereiken en is het aangetroffen in melk. Dientengevolge moet toediening van propyleenglycol aan patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven per geval worden overwogen.

Medische controle is noodzakelijk bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie, omdat er diverse aan propyleenglycol toegeschreven bijwerkingen zijn gemeld, zoals nierdisfunctie (acute tubulaire necrose), acuut nierfalen en leverdisfunctie.

Bij hoge doses of langdurig gebruik van propyleenglycol zijn verscheidene bijwerkingen gemeld, zoals: hyperosmolaliteit, melkzuuracidose; nierdisfunctie (acute tubulaire necrose), acuut nierfalen; cardiotoxiciteit (aritmie, hypotensie); aandoeningen van het centraal zenuwstelsel (depressie, coma, epileptische aanvallen); ademhalingsdepressie, dyspneu; leverdisfunctie; hemolytische reactie (intravasculaire hemolyse) en hemoglobininurie; of multipel orgaanfalen.

De bijwerkingen verdwijnen doorgaans na het afbouwen van de toediening van propyleenglycol en in ernstigere gevallen na hemodialyse.

Medische controle is noodzakelijk.

Natrium

PHELINUN 50 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

PHELINUN 200 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat 62,52 mg natrium per flacon, wat overeenkomt met 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nalidixinezuur

De toediening van een hoge dosis intraveneus PHELINUN in combinatie met nalidixinezuur bij kinderen heeft hemorragische enterocolitis veroorzaakt met dodelijke afloop. Gecombineerde behandeling van melfalan met nalidixinezuur moet vermeden worden.

Busulfan

Bij pediatrische patiënten is voor het busulfan-melfalanregime gemeld dat de toediening van melfalan minder dan 24 uur na de laatste orale toediening van busulfan tot toxiciteit kan bijdragen.

Ciclosporine

Er zijn gevallen beschreven van verminderde nierfunctie bij beenmergtransplantatiepatiënten die vooraf werden geconditioneerd met een hoge dosis intraveneus melfalan en vervolgens ciclosporine toegediend kregen om graft-versus-hostziekte te voorkomen.

Verzwakte levende vaccins

Er zijn gevallen beschreven die duiden op een risico op een algemene ziekte met een mogelijke fatale afloop. Dit risico is verhoogd bij patiënten die door hun onderliggende ziekte reeds een verminderde immuniteit hebben. Wanneer er een geïnactiveerd vaccin bestaat, dient dit te worden gebruikt (poliomyelitis).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Zoals bij alle cytotoxische behandelingen, dienen mannelijke en vrouwelijke patiënten die met melfalan worden behandeld, tot zes maanden na beëindiging van de behandeling effectieve en betrouwbare anticonceptiemethoden te gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen, dan wel beperkte hoeveelheden, gegevens 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 structurele overeenkomsten tussen melfalan en bekende teratogene verbindingen is het mogelijk dat melfalan aangeboren afwijkingen kan veroorzaken bij nakomelingen van behandelde patiënten.

Het gebruik van melfalan als behandeling tegen kanker tijdens de zwangerschap, met name tijdens het eerste trimester, moet waar mogelijk worden vermeden. In elk geval moet worden beoordeeld of het voordeel van de behandeling groter is dan het potentiële risico voor de foetus.

HSCT is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. Melfalan wordt voor deze indicatie derhalve gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of melfalan of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege de mutagene eigenschappen ervan is melfalan gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Melfalan leidt tot onderdrukking van de ovariële functie bij premenopauzale vrouwen, wat bij een significant aantal patiënten leidt tot amenorroe.

Uit dieronderzoek is gebleken dat melfalan een schadelijk effect kan hebben op de spermatogenese (zie rubriek 5.3). Het is daarom mogelijk dat melfalan bij mannelijke patiënten tijdelijke of permanente steriliteit kan veroorzaken. Cryopreservatie van het sperma vóór de behandeling wordt geadviseerd.

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

Melfalan heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het is waarschijnlijk dat bepaalde bijwerkingen van melfalan, zoals misselijkheid en braken, dit vermogen kunnen beïnvloeden. Dit geneesmiddel bevat ook alcohol, wat waarschijnlijk effect heeft op kinderen en jongeren tot 18 jaar (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren hematologische en gastro-intestinale toxiciteit en immuunsysteemaandoeningen, die beschouwd werden als te verwachten gevolgen van myelosuppressie. Infecties, acute en chronische graft-versus-hostziekte (GvHD) werden gemeld als de belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit binnen de setting van allo-HSCT. Beenmergfalen, stomatitis, slijmvliesontsteking, gastro-intestinale bloeding, diarree, misselijkheid, braken, amenorroe, eierstokaandoeningen en voortijdige menopauze werden eveneens vaak gemeld.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die in deze rubriek worden beschreven, zijn gebaseerd op informatie over andere geneesmiddelen die melfalan bevatten, de screening van de gepubliceerde literatuur en de Europese database EudraVigilance met betrekking tot het gebruik van melfalan als onderdeel van combinatieregimes binnen de setting van allo-HSCT. Behalve bijwerkingen die bij slechts één patiënt werden gemeld, namelijk het stevens-johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, zijn alle bijwerkingen (voor zover voor ten minste twee patiënten gemeld) in de onderstaande tabel opgenomen.

De frequenties worden gedefinieerd als: 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). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
	Soms	Septische shock
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	Secundaire primaire maligniteit, Secundaire acute myeloïde leukemie Myelodysplastisch syndroom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Myelosuppressie met als gevolg neutropenie, Trombocytopenie Anemie
	Soms	Trombotische microangiopathie
	Zelden	Hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak	Acute graft-versus-hostziekte, Chronische graft-versus-hostziekte
	Zelden	Overgevoeligheid (urticaria, oedeem, huiduitslag en anafylactische shock)
	Niet bekend	Hemofagocytair lymfocytair syndroom
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Bloeding intracraniaal

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Hartaandoeningen	Zelden	Hartstilstand
	Niet bekend	Hartfalen, Cardiomyopathie, Pericardiale effusie
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Bloeding, Diepe veneuze trombose en Longembolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Interstitiële longziekte, Longfibrose, Idiopathisch pneumoniesyndroom, Longbloeding, Ademhalingsfalen, Acute respiratory distress syndrome, Pneumonitis
	Niet bekend	Pulmonale hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, Misselijkheid, Braken, Stomatitis, Gastro-intestinale bloeding
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatotoxiciteit, Veno-occlusieve leverziekte
	Zelden	Afwijkende leverfunctietestwaarden, Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia na hoge dosis
	Vaak	Alopecia na conventionele dosis
	Soms	Maculopapuleuze huiduitslag, Alopecia
	Zelden	Pruritus
	Niet bekend	Stevens-johnson-syndroom, Toxische epidermale necrolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Acuut nierletsel, Nierfalen
	Niet bekend	Hemorragische cystitis, Nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Amenorroe, Ovariumfalen, Ovariumaandoening, Premature menopauze, Azoöspermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Slijmvliesontsteking, Multipel-orgaandisfunctiesyndroom, Pyrexie
	Soms	Warm gevoel, Paresthesie

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Onderzoeken	Niet bekend	Bloedcreatinine verhoogd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties en GvHD die weliswaar niet rechtstreeks verband hielden met melfalan, waren de belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit, met name binnen de setting van allogene transplantatie.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Alle patiënten in de doelpopulatie lopen een risico op infecties vanwege hun immunodeficiëntiestatus. Door melfalan geïnduceerde myelosuppressie en immunosuppressieve effecten kunnen de ontwikkeling van infecties bevorderen, die in ernstigste gevallen een fatale afloop kunnen hebben. Het nemen van profylactische maatregelen zoals de toediening van anti-infectieuze middelen kan nuttig zijn.

Graft-versus-host-ziekte

Graft-versus-hostziekte (GvHD) is een zeer vaak voorkomende complicatie binnen de setting van allo-HSCT. Bij wel $\approx 60\%$ van de patiënten doet zich acute en/of chronische GvHD voor. De ernst van GvHD kan variëren van licht tot fataal in de meest ernstige gevallen van de ziekte. Het optreden van GvHD kan worden voorkomen door na hematopoëtische stamceltransplantatie immunosuppressieve therapie als profylaxe te gebruiken.

Pediatrische patiënten

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Op basis van de geraadpleegde veiligheidsrapporten in de literatuur lijken pediatrische patiënten gevoeliger voor het ontwikkelen van ademhalingscomplicaties dan volwassenen. Met name fatale ademhalingscomplicaties werden vaker gemeld bij zuigelingen jonger dan 2 jaar dan bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Op basis van de geraadpleegde veiligheidsrapporten in de literatuur lijken pediatrische patiënten gevoeliger voor het ontwikkelen van gastro-intestinale complicaties.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen

Gastro-intestinale effecten, waaronder misselijkheid en braken, zijn de meest waarschijnlijke tekenen van acute intraveneuze overdosering. Er kan ook schade aan de gastro-intestinale slijmvliezen optreden. Na intraveneuze overdosering is melding gemaakt van diarree, die soms hemorragisch was. Het belangrijkste toxische effect is beenmergsuppressie met als gevolg anemie, neutropenie en trombocytopenie.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum. Het bloedbeeld moet gedurende ten minste 4 weken na de overdosering nauwlettend worden gecontroleerd tot er bewijs is voor herstel.

De behandeling moet symptomatisch zijn: bloedtransfusie, behandeling met antibiotica, hematopoëtische groeifactoren indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Melfalan is een bifunctioneel alkylarend middel dat de scheiding en replicatie van DNA voorkomt. De vorming van carbonium-tussenproducten uit elk van de 2 bis-2-chloor-chloorethylgroepen activeert de alkylering door covalente binding aan de 7-stikstof van guanine in het DNA. Hierdoor treedt crosslinking van de 2 DNA-strengen op waardoor celdeling wordt voorkomen.

Klinische veiligheid en werkzaamheid

De documentatie met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van PHELINUN in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen is gebaseerd op literatuuronderzoek. In totaal worden in de onderzoeken werkzaamheidsresultaten gemeld voor 3096 patiënten, waarvan 607 deelnemers aan onderzoeken waarbij alleen resultaten voor pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar) werden gemeld. Eindpunten in deze onderzoeken waren totale overleving (OS), ziektevrije overleving (DFS), voorvalvrije overleving (EFS) en non-recidiefgerelateerde mortaliteit (NRM). De resultaten van gepubliceerde klinische onderzoeken die de werkzaamheid van melfalan schragen, worden hieronder samengevat, opgesplitst naar volwassen en pediatrische patiënten.

Volwassenen

Baron et al., 2015

In dit retrospectieve onderzoek, uitgevoerd door de werkgroep acute leukemie van de Europese groep voor beenmergtransplantatie, werden de uitkomsten vergeleken voor een cohort van 394 AML-patiënten die HSCT van een broer of zus toegediend kregen na fludarabine-busulfan (n=218) of fludarabine-melfalan (n=176). De dosis Busulfan varieerde van 7,1 tot 8,9 mg/kg [oraal] of van 6,0 tot 6,9 mg/kg [intraveneus]; de dosis melfalan varieerde van 130 tot 150 mg/m². Beide worden beschouwd als RIC.

Er was sprake van een statistisch significante daling van het risico op recidief na 2 jaar voor fludarabine-melfalan (FM) ten opzichte van fludarabine-busulfan (FB) bij AML-patiënten (FM 20%, FB 30%; p=0,007) die werd bevestigd door een multivariate analyse (HR 0,5, 95%-BI 0,3-0,8, p=0,01).

Kawamura et al., 2017

In dit retrospectieve onderzoek, uitgevoerd in Japan, werden de uitkomsten van transplantatie bij patiënten van 50 jaar en ouder met AML, ALL of MDS na fludarabine met melfalan (140 mg/m² i.v.) (FM, n=423), fludarabine met middelhoge doses busulfan (6,4 mg/kg i.v.) (FB2, n=463) en fludarabine met hogere doses busulfan (12,8 mg/kg i.v.) (FB4, n=721) met elkaar vergeleken. FM en FB2 worden als RIC-regimes beschouwd en FB4 wordt als een MAC-regime beschouwd. Er was sprake van een statistisch significante daling van het risico op recidief na 3 jaar voor fludarabine-melfalan ten opzichte van fludarabine met middelhoge doses busulfan (FB2) bij AML/ALL/MDS-

patiënten (FM 27,4%, FB2 37,2%; $p=0,0027$), die werd bevestigd door een multivariate analyse (HR 0,56, 95%-BI 0,42-0,74, $p<0,001$).

Eom et al., 2013

In dit case-control-onderzoek in Zuid-Korea onder patiënten met een hoog risico op ALL in eerste of tweede volledige remissie werden de uitkomsten na allo-HSCT met RIC (melfalan 140 mg/m² en fludarabine 150 mg/m²; $n=60$) en allo-HSCT met MAC (TBI 13,2 Gy + cyclofosfamide 120 mg/kg; $n=120$) vergeleken. De OS na 5 jaar voor fludarabine-melfalan was 54,5%. Er was na 5 jaar geen statistisch significant verschil in OS-percentages tussen fludarabine-melfalan en TBI-cyclofosfamide bij ALL-patiënten met een hoog risico, ondanks het feit dat de RIC-patiënten ouder waren of meer comorbiditeiten hadden en daarom niet in aanmerking kwamen voor myeloablatieve conditionering.

Pediatrische patiënten

Maligne hematologische ziekten:

In 3 retrospectieve onderzoeken werden de veiligheid en werkzaamheid aangetoond van PHELINUN in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen voorafgaand aan allo-HPCT bij pediatrische patiënten met maligne hematologische ziekten waaronder AML en MDS.

Lucchini et al. 2017

In dit retrospectieve onderzoek, uitgevoerd door de werkgroep acute leukemie van de Europese groep voor beenmergtransplantatie, werden de uitkomsten vergeleken voor kinderen >2 tot <18 jaar oud die een eerste allo-HSCT van een gematchte broer of zus of niet-verwante donor ondergingen voor AML in CR1 na busulfan-cyclofosfamide-melfalan (140 mg/m²) ($n=133$) of busulfan-cyclofosfamide ($n=389$) of TBI-cyclofosfamide ($n=109$). Deze worden alle beschouwd als MAC.

Er was sprake van een statistisch significante daling van het recidiefpercentage na 5 jaar voor busulfan-cyclofosfamide-melfalan (BuCyMel) ten opzichte van TBI-cyclofosfamide (TBICy) en busulfan-cyclofosfamide (BuCy): (BuCyMel 14,7%, TBICy 30%, BuCy 31,5%; $p<0,01$) bevestigd door een multivariate analyse (OR 0,44, 95%-BI 0,25-0,80; $p<0,01$).

De percentages voor OS en NRM na 5 jaar voor het BuCyMel-regime waren respectievelijk 76,6% en 10,8%, zonder statistisch significante verschillen tussen de groepen in OS- of NRM-percentages na 5 jaar door een multivariate analyse.

Locatelli et al., 2015

In dit retrospectieve onderzoek, uitgevoerd door de AIEOP-groep, werden de resultaten geanalyseerd van 143 kinderen onder wie 39 patiënten tussen 0-1 jaar oud en 17 patiënten tussen 1-2 jaar oud die een allo-HSCT ondergingen om remissie te consolideren na het bereiken van CR1 bij AML. Het conditioneringsregime was busulfan, cyclofosfamide en melfalan (140 mg/m²).

In een subgroepanalyse van verschillende leeftijdscategorieën (<1 jaar, 1-2 jaar, 2-10 jaar, >10 jaar) was er na 8 jaar geen statistisch significant verschil in ziektevrije overleving. Er werd geen analyse van het verband tussen leeftijd en de eindpunten OS en TRM gemeld.

Strahm et al., 2011

In dit retrospectieve onderzoek, uitgevoerd door de Europese werkgroep voor MDS bij kinderen, werden 97 kinderen met MDS geanalyseerd die met een allo-HSCT waren behandeld na inductie door BuCyMel (melfalan 140 mg/m² enkelvoudige dosis). De OS was 63%, de EFS 59% en het recidiefpercentage 21% na 5 jaar.

In het onderzoek door Lucchini et al., 2017, werden geen kinderen jonger dan 2 jaar opgenomen en in het onderzoek van Locatelli et al., 2015, werden OS, veiligheidsgegevens en TRM voor deze leeftijdscategorie niet afzonderlijk gerapporteerd. Bovendien stond TRM in het onderzoek van Sauer et al., 2019, waarin het BuCyMel-regime werd beoordeeld bij kinderen met AML, in correlatie met leeftijd met een percentage van 9% bij kinderen jonger dan 12 jaar en 31% bij oudere kinderen en jongeren tot 18 jaar. Derhalve zijn de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen <2 jaar met AML niet aangetoond en mag melfalan niet worden gebruikt bij kinderen met AML >12 jaar (zie rubriek 4.4).

Niet-maligne hematologische ziekten

In 10 onderzoeken werden de veiligheid en werkzaamheid van PHELINUN in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen voorafgaand aan allo-HSCT beoordeeld bij in totaal 504 patiënten, waaronder pediatrie patiënten (leeftijdsbereik: 2 maanden – 18 jaar) met niet-maligne hematologische ziekten, waaronder thalassemie, sikkelcelziekte, hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH) en X-gebonden lymfoproliferatieve aandoening, gecombineerde immunodeficiëntie en gewone variabele immunodeficiëntie, ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID), beenmergfalen bij non-fanconi-anemie en stofwisselingsstoornissen.

In de meeste onderzoeken werd gebruik gemaakt van een RIC-regime met alemtuzumab, fludarabine en melfalan 140 mg/m². Het grootste onderzoek werd uitgevoerd door Marsh et al. 2015.

Marsh et al. 2015

In dit retrospectieve onderzoek naar allo-HSCT bij niet-maligne hematologische ziekten kregen 210 kinderen een RIC-regime toegediend met alemtuzumab, fludarabine en melfalan 140 mg/m². De gemelde OS was na 1 jaar 78% en na 3 jaar 69%. De EFS na 3 jaar voor patiënten die een transplantatie ondergingen met een HLA-gematchte verwante donor was 84% ten opzichte van 64%, 57% en 14% voor patiënten die een transplantatie ondergingen met respectievelijk een gematchte niet-verwante donor, een voor 1 allel gemismatchte donor of een voor 2 allelen gemismatchte donor ($P < 0,001$). 5% van de patiënten moest hertransplantatie ondergaan vanwege transplantaatverlies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van oraal melfalan is zeer variabel wat betreft de tijd tot het eerste verschijnen van het geneesmiddel in plasma en de piekplasmaconcentratie.

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

Door intraveneuze toediening kan variabiliteit in de absorptie in verband met myeloablatieve behandeling worden vermeden.

Distributie

Melfalan wordt verspreid in de meeste weefsels van het lichaam. Het wordt matig gebonden aan plasma-eiwitten met een gerapporteerde binding variërend van 69% tot 78%. Er is bewijs dat de eiwitbinding lineair is binnen het bereik van de plasmaconcentraties die meestal worden bereikt bij behandeling met een standaarddosis, maar dat de binding concentratie-afhankelijk kan worden bij de concentraties die bij behandeling met een hoge dosis worden waargenomen. Serumalbumine is het belangrijkste bindingseiwit en is verantwoordelijk voor ongeveer 55% tot 60% van de binding, en 20% wordt gebonden aan α_1 -zuurglycoproteïne. Daarnaast bleek uit de onderzoeken naar de binding van melfalan het bestaan van een irreversibele component die toe te schrijven is aan de alkyleringsreactie met plasma-eiwitten.

Bij 28 patiënten met verschillende maligniteiten die via een 2 tot 20 minuten durende infusie doses tussen 70 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak toegediend kregen, was het gemiddelde distributievolume bij *steady state* en het volume van het centrale compartiment respectievelijk $40,2 \pm 18,3$ liter en $18,2 \pm 11,7$ liter.

Melfalan vertoont in beperkte mate penetratie van de bloed-hersenbarrière. Verschillende onderzoekers hebben monsters van cerebrospinale vloeistof genomen en geen meetbare hoeveelheid van het geneesmiddel aangetroffen. In één onderzoek met een hoge dosis bij kinderen werden lage concentraties in cerebrospinale vloeistof (~ 10% van die in plasma) waargenomen.

Biotransformatie

De chemische hydrolyse van melfalan tot monohydroxymelfalan en dihydroxymelfalan is bij de mens de belangrijkste metabole route. Deze metabolieten zijn inactief.

In-vivo- en *in-vitro*gegevens wijzen erop dat spontane afbraak, en niet zozeer enzymatisch metabolisme, de belangrijkste bepalende factor is voor de halfwaardetijd van het geneesmiddel bij de mens.

Eliminatie

Bij 15 kinderen en 11 volwassenen die hoge doses intraveneus melfalan (140 mg/m^2 lichaamsoppervlak) toegediend kregen met geforceerde diurese, bleek de gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijd respectievelijk $6,5 \pm 3,6$ minuten en $41,4 \pm 16,5$ minuten te bedragen. De gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijd van respectievelijk $8,8 \pm 6,6$ min en $73,1 \pm 45,9$ minuten werd geregistreerd bij 28 patiënten met diverse maligniteiten die via een 2 tot 20 minuten durende infusie doses tussen 70 en 200 mg/m^2 lichaamsoppervlak toegediend kregen. De gemiddelde klaring was $564,6 \pm 159,1 \text{ ml/min}$.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Bij nierinsufficiëntie kan de klaring van melfalan verminderd zijn (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit

Melfalan was mutageen in *Salmonella typhimurium*. Melfalan veroorzaakte in vitro (zoogdiercellen) en in vivo (knaagdieren) chromosomale afwijkingen.

Klinische informatie over potentiële toxiciteit van melfalan is te vinden in rubriek 4.4 en 4.6.

Carcinogeniteit

Er is gemeld dat melfalan net als andere alkylerende middelen leukemogeen is. Er zijn meldingen gedaan van acute leukemie die optrad na behandeling met melfalan voor aandoeningen als amyloïd, maligne melanoom, multipel myeloom, macroglobulinemie, koude-agglutininesyndroom en eierstokkanker.

Wanneer het gebruik van melfalan wordt overwogen, moet het potentiële therapeutische voordeel ervan worden afgewogen tegen het risico dat zich kan voordoen.

Reproductietoxiciteit en vruchtbaarheid

Melfalan was teratogeen bij ratten na blootstelling aan een enkelvoudige dosis in onderzoeken naar reproductietoxiciteit. In onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij herhaalde toediening was melfalan matenaal toxisch en induceerde het aangeboren afwijkingen.

Een enkelvoudige dosis melfalan bij mannetjesmuizen induceerde cytotoxiciteit en chromosomale aberraties in spermacellen. Bij vrouwtjesmuizen werd een afname van het aantal jongen per worp waargenomen. Na herstel nam in de loop van de tijd ook het aantal jongen per worp af, wat verband hield met een verminderd aantal follikels.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Zoutzuur (voor pH-aanpassing) (E507)
Povidon (E1201)

Oplosmiddel

Water voor injectie
Propyleenglycol (E1520)
Ethanol
Natriumcitraat (E331)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

PHELINUN mag niet worden gebruikt in combinatie met infusieoplossingen die glucose bevatten. Alleen een 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie wordt aangeraden voor gebruik.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

PHELINUN 50 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Ongeopende flacon
3 jaar.

PHELINUN 200 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Ongeopende flacon
3 jaar.

Na reconstitutie en verdunning

Na reconstitutie en verdunning zijn de chemische en fysische stabiliteit aangetoond voor een periode van 1 uur en 30 minuten bij 25 °C. De totale tijd vanaf de reconstitutie en verdunning tot het einde van de infusie mag daarom niet langer zijn dan 1 uur en 30 minuten.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De gereconstitueerde oplossing mag niet in de koelkast worden bewaard, omdat dit precipitatie veroorzaakt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast bewaren.
Bewaar de flacons in de buitenverpakking 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

Flacon van type I-glas afgesloten met een stop van chloorbutylrubber en verzegeld met een aluminium flip-off-dop.

Oplosmiddel

Flacon van type I-glas afgesloten met een stop van chloorbutylrubber en verzegeld met een aluminium flip-off-dop.

Verpakkingsgrootte: één flacon met 50 mg of 200 mg melfalan en één flacon met 10 ml of 40 ml oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de PHELINUN-oplossing

Het poeder moet onmiddellijk na opening van de flacon worden gereconstitueerd. PHELINUN moet bij een temperatuur van minder dan 25 °C worden bereid door het gevriesdroogde poeder met 10 ml of 40 ml oplosmiddel te reconstitueren en onmiddellijk daarna krachtig te schudden tot een heldere oplossing zonder zichtbare deeltjes is verkregen. Alleen een heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes mag worden gebruikt.

Tenzij het concentraat wordt toegediend via de injectie-opening van een snellopende infuusoplossing, moet de gereconstitueerde oplossing vóór toediening verder worden verdund met een passende hoeveelheid 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie om een uiteindelijke concentratie tussen 0,45 en 4,0 mg/ml te verkrijgen.

PHELINUN-concentraat en -oplossing hebben een beperkte stabiliteit en moeten onmiddellijk voor gebruik worden bereid.

De maximale tijd vanaf reconstitutie en verdunning van de oplossing in een 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie tot het einde van de infusie bedraagt 1 uur en 30 minuten.

Gebruik en verwijdering

PHELINUN moet in een speciale bereidingsruimte worden bereid voor gebruik. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten beschikken over een passende uitrusting, waaronder kleding met lange mouwen, gelaatsbescherming, beschermkappen, veiligheidsbril, steriele wegwerphandschoenen, een veilige afscherming van het werkoppervlak, containers en zakken voor het verzamelen van afval. Een kapotte container moet worden beschouwd als verontreinigd afval en met dezelfde voorzorgsmaatregelen worden behandeld. De procedures voor veilig gebruik en veilige verwijdering van antineoplastische middelen moeten door professionele zorgverleners of medisch personeel in acht worden genomen en moeten in overeenstemming zijn met de huidige aanbevelingen voor cytotoxische geneesmiddelen (zie rubriek 4.2).

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

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

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italië
tel.: + 39 0240700445
e-mail: adienne@adienne.com

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

EU/1/20/1487/001
EU/1/20/1487/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 november 2020

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Italië

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italië

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende wijzigingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PHELINUN 50 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie
melfalan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén flacon met poeder bevat 50 mg melfalan (in de vorm van melfalanhydrochloride).
Na reconstitutie met 10 ml oplosmiddel is de uiteindelijke concentratie van de oplossing 5 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder: zoutzuur en povidon

Oplosmiddel: water voor injectie, propyleenglycol, ethanol en natriumcitraat. **Zie de bijsluiter voor meer informatie.**

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie
Eén flacon met 50 mg poeder
Eén flacon met 10 mg oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na reconstitutie/verdunning: het product dient onmiddellijk te worden gebruikt.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de flacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italië

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

EU/1/20/1487/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Flacon met poeder

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PHELINUN 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

melfalan

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg

6. OVERIGE

Cytotoxisch

ADIENNE S.r.l. S.U.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Flacon met oplosmiddel

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor PHELINUN 50 mg

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Uitsluitend voor oplossingsdoeleinden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 ml

6. OVERIGE

ADIENNE S.r.l. S.U.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PHELINUN 200 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie
melfalan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén flacon met poeder bevat 200 mg melfalan (in de vorm van melfalanhydrochloride)
Na reconstitutie met 40 ml oplosmiddel is de uiteindelijke concentratie van de oplossing 5 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder: zoutzuur en povidon

Oplosmiddel: water voor injectie, propyleenglycol, ethanol en natriumcitraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén flacon met 200 mg poeder
Eén flacon met 40 ml oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na reconstitutie/verdunning: het product dient onmiddellijk te worden gebruikt.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de flacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italië

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

EU/1/20/1487/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Flacon met poeder****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PHELINUN 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

melfalan

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén flacon met poeder bevat 200 mg melfalan (in de vorm van melfalanhydrochloride)

Na reconstitutie met 40 ml oplosmiddel is de uiteindelijke concentratie van de oplossing 5 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: zoutzuur en povidon. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

Eén flacon met 200 mg poeder

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na reconstitutie/verdunning: het product dient onmiddellijk te worden gebruikt.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italië

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

EU/1/20/1487/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Flacon met oplosmiddel

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor PHELINUN 200 mg

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Uitsluitend voor oplossingsdoeleinden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

40 ml

6. OVERIGE

ADIENNE S.r.l. S.U.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

PHELINUN 50 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie melfalan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is PHELINUN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is PHELINUN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

PHELINUN bevat de werkzame stof genaamd melfalan, die behoort tot de groep geneesmiddelen die cytotoxica worden genoemd (ook chemotherapie genoemd). De stof werkt door bepaalde cellen in aantal te verminderen.

PHELINUN kan alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen worden gebruikt, of met totale lichaamsbestraling voor de behandeling van:

- verschillende soorten beenmergkanker: multipel myeloom, acute lymfoblastaire leukemie (ook acute lymfatische leukemie of ALL genoemd) en acute myeloïde leukemie (AML)
- maligne lymfoom (hodgkinlymfoom en non-hodgkinlymfoom) – kanker die bepaalde soorten witte bloedcellen genaamd lymfocyten (cellen die infecties bestrijden) aantast.
- neuroblastoom, een vorm van kanker die groeit uit abnormale zenuwcellen in het lichaam
- gevorderde eierstokkanker
- gevorderde borstkanker

PHELINUN wordt in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen ook gebruikt als preparaat dat wordt toegediend voorafgaand aan bloedstamceltransplantatie voor de behandeling van bloedkanker bij volwassenen en kanker en niet-cancereuze aandoeningen van het bloed bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts.

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (dit geldt alleen wanneer u het middel krijgt als behandeling voorafgaand aan bloedstamceltransplantatie) of u geeft borstvoeding (zie rubriek 2 ‘zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Als u met melfalan moet worden behandeld, zal uw bloed zorgvuldig worden gecontroleerd, aangezien dit geneesmiddel een krachtig cytotoxisch middel is dat een sterke daling van het aantal bloedcellen veroorzaakt.

Vertel het uw arts als een van de volgende situaties op u van toepassing is, voordat u melfalan gaat gebruiken:

- als u recent radiotherapie hebt ondergaan of geneesmiddelen tegen kanker hebt gekregen, omdat deze vaak het aantal bloedcellen verlagen;
- als u tekenen heeft van een infectie (koorts, koude rillingen, enz.). In geval van behandeling met melfalan kan uw arts geneesmiddelen zoals antibiotica, antischimmelmiddelen of antivirale middelen voorschrijven om infecties te voorkomen. Uw arts kan ook overwegen om bloedproducten aan u toe te dienen (bijvoorbeeld rode bloedcellen en bloedplaatjes);
- als u nierproblemen of nierfalen heeft (uw nieren werken niet goed genoeg). In dat geval moet de dosis PHELINUN worden verlaagd;
- als u ooit een bloedstolsel in uw ader (trombose) heeft gehad. Het gebruik van melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide of dexamethason kan leiden tot een verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels. Uw arts kan besluiten om u medicatie te geven om te voorkomen dat dit laatste gebeurt.

Wanneer u melfalan krijgt, worden voldoende hydratatie en geforceerde diurese (grote hoeveelheid vocht die via druppelinfuus in de ader wordt toegediend) aanbevolen.

Om infecties te voorkomen en te behandelen, krijgt u geneesmiddelen zoals infectiewerende middelen. Om maag-darmcomplicaties te voorkomen en te behandelen, krijgt u geneesmiddelen zoals middelen tegen braken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen en jongeren tot 18 jaar hebben een grotere kans op ernstige complicaties van de ademhaling en van het maag-darmkanaal. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als er stoornissen in de ademhaling of in het maag-darmkanaal optreden.

Melfalan mag voorafgaand aan bloedstamceltransplantatie niet als preparaat worden gebruikt bij jongeren ouder dan 12 jaar met acute myeloïde leukemie.

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van melfalan als preparaat voorafgaand aan bloedstamceltransplantatie bij kinderen jonger dan 2 jaar voor de behandeling van acute myeloïde leukemie en acute lymfoblastische leukemie zijn niet aangetoond.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast PHELINUN nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waarvoor u geen doktersvoorschrift nodig heeft.

Vertel het uw arts of verpleegkundige vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- andere cytotoxische geneesmiddelen (chemotherapie);
- nalidixinezuur (een antibioticum dat wordt gebruikt voor de behandeling van urineweginfecties). Het kan bij kinderen hemorragische enterocolitis (ontsteking van dunne én dikke darm met bloedingen) met dodelijke afloop veroorzaken wanneer het wordt toegediend in combinatie met melfalan;
- busulfan (gebruikt voor de behandeling van een bepaald soort kanker). Bij kinderen is gemeld dat de toediening van melfalan minder dan 24 uur na de laatste toediening van busulfan via de mond (oraal) van invloed kan zijn op de ontwikkeling van toxiciteit;

- als u gevaccineerd moet worden of onlangs gevaccineerd bent. De reden hiervoor is dat u door sommige levende verzwakte vaccins (zoals polio, mazelen, bof en rodehond) een infectie kunt krijgen terwijl u met melfalan wordt behandeld.

Er zijn gevallen van verminderde nierfunctie gemeld bij gebruik van ciclosporine ter voorkoming van graft-versus-hostziekte na bloedstamceltransplantatie.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Zwangerschap

Bloedstamceltransplantatie is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. Voor de andere indicaties wordt behandeling met melfalan afgeraden tijdens de zwangerschap, omdat dit tot blijvende schade aan de foetus kan leiden.

Als u al zwanger bent, is het belangrijk dat u contact opneemt met uw arts voordat u melfalan toegediend krijgt.

U en uw arts moeten de risico's en voordelen van een behandeling met melfalan voor u en uw baby in overweging nemen.

U moet passende anticonceptiemethoden gebruiken om zwangerschap te voorkomen terwijl u of uw partner melfalan toegediend krijgt en gedurende 6 maanden daarna.

Borstvoeding

Het is niet bekend of melfalan in de moedermelk terechtkomt. Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met PHELINUN.

Vruchtbaarheid

Melfalan kan invloed hebben op eierstokken of sperma, wat onvruchtbaarheid kan veroorzaken (onvermogen om een baby te krijgen).

Bij vrouwen kan de ovulatie (eisprong), en als gevolg daarvan de menstruatie, stoppen (amenorroe). Bij mannen kan sprake zijn van het ontbreken van of een laag aantal levensvatbare zaadcellen. Dit is gebaseerd op bevindingen bij onderzoek met dieren. Daarom wordt mannen aangeraden advies in te winnen over de mogelijkheid om sperma op te slaan.

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Mannen en vrouwen die met melfalan worden behandeld krijgen het dringende advies tijdens de behandeling en tot 6 maanden daarna effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan misselijkheid en braken veroorzaken, waardoor uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan afnemen. Dit geneesmiddel bevat ook alcohol, wat waarschijnlijk effect heeft op kinderen en jongeren tot 18 jaar [zie rubriek 2 'PHELINUN bevat ethanol (alcohol)'].

PHELINUN bevat ethanol (alcohol)

Dit geneesmiddel bevat 0,4 g alcohol (ethanol) in iedere flacon met oplosmiddel, wat overeenkomt met 42 mg/ml (0,42% g/v). De hoeveelheid in de flacon met oplosmiddel van dit geneesmiddel komt overeen met 10 ml bier of 4 ml wijn.

Volwassenen

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft waarschijnlijk geen effect bij volwassenen.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Gebruikt u nog andere geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt. Zie ook de informatie over zwangerschap hierboven.

Als u verslaafd bent aan alcohol, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De hoeveelheid alcohol in deze bereiding heeft waarschijnlijk effect op kinderen en jongeren tot 18 jaar. Mogelijke effecten zijn onder meer slaperigheid en gedragsveranderingen. De aanwezige alcohol kan ook van invloed zijn op het vermogen om zich te concentreren en deel te nemen aan fysieke activiteiten. Als u epilepsie of leverproblemen heeft, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Gebruikt u nog andere geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt. Zie ook de informatie over zwangerschap hierboven.

Als u verslaafd bent aan alcohol, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

PHELINUN bevat propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat 6,2 g propyleenglycol per 10 ml oplosmiddel, wat overeenkomt met 0,62 g/ml. Als uw kind jonger dan 5 jaar is, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel toedient, met name als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt die propyleenglycol of alcohol bevatten.

Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, mag u dit geneesmiddel alleen gebruiken als uw arts u dat heeft geadviseerd. Zie ook de informatie over zwangerschap hierboven.

Als u lijdt aan een lever- of nierziekte, mag u dit geneesmiddel alleen gebruiken als uw arts u dat heeft geadviseerd. Uw arts kan extra controles uitvoeren terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

De propyleenglycol in dit geneesmiddel kan dezelfde effecten hebben als het drinken van alcohol en de kans op bijwerkingen vergroten.

Gebruik dit geneesmiddel alleen als een arts u dat heeft geadviseerd. Uw arts kan extra controles uitvoeren terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

PHELINUN bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

PHELINUN wordt altijd aan u toegediend door een professionele zorgverlener die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker of stamceltransplantatie.

Uw arts berekent de dosis PHELINUN op basis van uw lichaamsoppervlak of lichaamsgewicht en uw ziekte en uw nierfunctie.

Wanneer PHELINUN wordt gebruikt als behandeling voorafgaand aan bloedstamceltransplantatie, wordt het altijd in combinatie met andere geneesmiddelen toegediend.

Gebruik bij volwassenen

Het aanbevolen dosisbereik ligt tussen 100 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak. De dosis kan in gelijke delen worden verdeeld over 2 of 3 opeenvolgende dagen.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het doseringsschema is als volgt: één dosis tussen 100 en 240 mg/m² lichaamsoppervlak. De dosis kan in gelijke delen worden verdeeld over 2 of 3 opeenvolgende dagen.

Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie

De dosis is doorgaans lager, afhankelijk van de ernst van het nierprobleem.

Toediening

PHELINUN wordt toegediend via infusie in een ader.

Als PHELINUN tijdens de infusie per ongeluk buiten de ader en in het omliggende weefsel terecht komt of uit een ader naar het omliggende weefsel lekt, moet de toediening van PHELINUN onmiddellijk worden onderbroken, omdat het ernstige weefselschade kan veroorzaken. Dit leidt meestal tot pijn zoals een stekend en branderig gevoel. Wanneer een patiënt niet kan aangeven dat hij/zij pijn ondervindt, moet de zorgverlener observeren of er andere tekenen optreden zoals roodheid en zwelling op de injectieplaats.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Als u denkt dat u te veel van dit middel heeft gekregen of een dosis heeft gemist, moet u dit onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige vertellen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen

Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, praat dan met uw specialist of ga direct naar het ziekenhuis:

- Graft-versus-hostziekte na bloedstamceltransplantatie (waarbij getransplanteerde cellen het lichaam aanvallen, wat mogelijk levensbedreigend is)
- Afname van het aantal bloedcellen en bloedplaatjes in het bloed, wat kan leiden tot anemie (verlaagd aantal rode bloedcellen), abnormale bloedingen, hematoom (bloeduitstorting)
- Infectie, soms ernstig en levensbedreigend
- Bloedingen in het maag-darmkanaal
- Niet goed functioneren van twee of meer orgaansystemen, wat ongemak kan veroorzaken en levensbedreigend kan zijn
- Stoomissen van de vrouwelijk voortplantingsorganen die kunnen leiden tot verstoorde werking van ovarium (eierstokken) en voortijdige menopauze
- Bij mannen: het ontbreken van zaadcellen in het sperma (azoöspermie)
- Septische shock
- Progressie, terugval of terugkeer van kanker, het ontstaan van nieuwe kanker
- Leukemie, myelodysplastisch syndroom (bepaalde vorm van bloedkanker)
- Aandoeningen van het ademhalingsstelsel: ademhalingsfalen, kortademigheid (*acute respiratory distress syndrome*), longontsteking (pneumonitis, idiopathisch pneumoniesyndroom), verdikking van weefsels in de longen (interstitiële longziekte, longfibrose), longbloedingen

- De vorming van bloedstolsels in kleine bloedvaten in het hele lichaam die de hersenen, de nieren en het hart beschadigen
- Bloeding in de hersenen
- Leveraandoeningen: toxisch letsel aan de lever, afsluiting van een leverader
- Nierschade (acuut nierletsel, nefrotisch syndroom), verminderde nierfunctie
- Allergische reactie: de tekenen zijn onder andere urticaria (huiduitslag met hevige jeuk [netelroos] en vorming van bultjes [galbulten]), vochtophoping (oedeem), huiduitslag, bewusteloosheid, zwaar ademen, lage bloeddruk, hartfalen en overlijden
- Collaps (als gevolg van hartstilstand)
- Een ziekte waarbij de rode bloedcellen voortijdig worden afgebroken – hierdoor kunt u zich zeer vermoeid voelen, kortademig zijn en duizelig worden en kunt u hoofdpijn krijgen of kunnen uw huid of ogen geel worden
- Hart- en vaatziekten: veranderingen en afwijkingen in het vermogen van het hart om bloed rond te pompen met als gevolg vasthouden van vocht (vochtretentie), kortademigheid, een gevoel van vermoeidheid (cardiomyopathie, hartfalen) en ontsteking rondom het hart (pericardiale effusie)
- Verhoogde bloeddruk in de longslagaders
- Ernstige immunologische en ontstekingscomplicaties (hemofagocytair lymfohistiocytose)
- Ernstige huidbeschadiging (bijvoorbeeld laesies, blaren (bullae), schilferen en in ernstige gevallen loslaten van de huid) waarbij mogelijk het volledige lichaamsoppervlak betrokken is en die levensbedreigend kan zijn (stevens-johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse)
- Bloeding
- Bloedstolsels in een diepe ader, in het bijzonder in de benen (diepe veneuze trombose) en afsluiting van de longslagader (longembolie)

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Alopecia (haaruitval) - voor hoge doses

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers):

- Misselijkheid
- Braken
- Diarree
- Ontsteking in en rond de mond (stomatitis)
- Koorts, rillingen
- Uitblijven van menstratiecycli (amenorroe)
- Alopecia (haaruitval) - voor normale doses

Soms optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Huidaandoeningen: roodheid van de huid met kleine samenvloeiende bultjes (maculopapuleuze uitslag)
- Patiënten met een ernstige bloedziekte kunnen een warm of tintelend gevoel krijgen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 1.000 gebruikers):

- Jeuk (pruritus)
- Leverproblemen die blijken uit bloedonderzoeken of die geelzucht (gele verkleuring van het oogwit en de huid) veroorzaken

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Ontsteking van de blaas met bloed in de urine
- Bloedcreatinine verhoogd

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

Kinderen en jongeren tot 18 jaar hebben een grotere kans op ernstige complicaties van de ademhaling en van het maag-darmkanaal.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de flacons en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de flacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie en verdunning is het product stabiel voor een periode van 1 uur en 30 minuten bij 25 °C. De totale tijd vanaf de reconstitutie en verdunning tot het einde van de infusie mag daarom niet langer zijn dan 1 uur en 30 minuten.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is melfalan. Eén flacon met poeder bevat 50 mg melfalan (in de vorm van melfalanhydrochloride). Na reconstitutie met 10 ml oplosmiddel is de uiteindelijke concentratie van de oplossing 5 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Poeder: zoutzuur (E507) en povidon (E1201)
Oplosmiddel: water voor injectie, propyleenglycol (E1520), ethanol en natriumcitraat (E331) (zie rubriek 2).

Hoe ziet PHELINUN eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

PHELINUN is een poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Het poeder wordt geleverd in een heldere glazen flacon met witte tot lichtgele gevriesdroogde poeder of cake. Het oplosmiddel is een heldere kleurloze vloeistof en zit in een heldere glazen flacon.

Iedere verpakking met PHELINUN bevat: één flacon met 50 mg poeder (melfalan) en één flacon met 10 ml oplosmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)
Italië
tel.: +39 0240700445

e-mail: adienne@adienne.com

Fabrikant

NERPHARMA S.R.L.

Viale Pasteur, 10

20014 Nerviano (MI)

Italië

tel.: +39.0331.581111

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

ADIENNE S.r.l. S.U.

Via Galileo Galilei, 19

20867 Caponago (MB) Italië

Tel. +39-02 40700445

adienne@adienne.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maand JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

PHELINUN 50 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Zoals bij alle chemotherapie met een hoge dosis, moeten bij de bereiding en hantering van dit middel een aantal voorzorgsmaatregelen worden getroffen om de bescherming van zowel professionele zorgverleners als hun omgeving te waarborgen, rekening houdend met de vereiste veiligheidsomstandigheden voor de patiënt.

Naast de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen om de steriliteit van injecteerbare preparaten te behouden, is het noodzakelijk om:

- kleding met lange mouwen en nauwsluitende manchetten te dragen om te voorkomen dat er oplossing op de huid spat;
- een chirurgisch wegwerpmasker en veiligheidsbril te dragen;
- wegwerphandschoenen te dragen nadat de handen aseptisch zijn gewassen;
- de oplossing te bereiden in een hiervoor aangewezen ruimte;
- de infusie te onderbreken in geval van extravasatie;
- de materialen die voor de bereiding van de oplossing worden gebruikt (injectiespuiten, kompressen, beschermingsvelden, flacon) te verwijderen in daarvoor bedoelde containers;
- verontreinigd afval te vernietigen;
- excreta en braaksel met voorzichtigheid te behandelen.

Als PHELINUN per ongeluk in contact komt met de huid, moet deze onmiddellijk grondig worden gewassen met water en zeep.

Bij onbedoeld contact met de ogen of slijmvliezen dienen deze grondig met water te worden gespoeld. Inademing van het product moet worden vermeden.

Zwangere vrouwen moeten hantering van cytotoxische geneesmiddelen vermijden.

Dosering

Volwassenen

Multipel myeloom, maligne lymfoom (hodgkin-, non-hodgkinlymfoom), acute lymfoblastische en myeloblastische leukemie (ALL en AML), eierstokkanker en mamma-adenocarcinoom, in een hoge dosis

Het doseringsschema is als volgt: één dosis tussen 100 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak (ongeveer 2,5 tot 5,0 mg/kg lichaamsgewicht). De dosis kan gelijkelijk worden verdeeld over 2 of 3 opeenvolgende dagen. Autologe hematopoëtische stamceltransplantatie is nodig na doses van meer dan 140 mg/m² lichaamsoppervlak.

Maligne hematologische ziekten, voorafgaand aan allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (allo-HSCT)

De aanbevolen dosis bedraagt 140 mg/m² als enkelvoudige dagelijkse infusie of 70 mg/m² eenmaal daags gedurende twee opeenvolgende dagen.

Pediatrische patiënten

Acute lymfoblastische en myeloblastische leukemie, hoge dosering

Het doseringsschema is als volgt: één dosis tussen 100 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak (ongeveer 2,5 tot 5,0 mg/kg lichaamsgewicht). De dosis kan gelijkelijk worden verdeeld over 2 of 3 opeenvolgende dagen. Autologe hematopoëtische stamceltransplantatie is nodig na doses van meer dan 140 mg/m² lichaamsoppervlak.

Neuroblastoom bij kinderen

De aanbevolen dosis om een met een conventionele behandeling verkregen respons te consolideren is een enkelvoudige dosis tussen 100 mg/m² en 240 mg/m² lichaamsoppervlak (eventueel gelijkelijk verdeeld over 3 opeenvolgende dagen) samen met autologe hematopoëtische stamceltransplantatie. De infusie wordt alleen of in combinatie met radiotherapie en/of andere cytotoxische geneesmiddelen gebruikt.

Hematologische ziekten, voorafgaand aan allo-HSCT

De aanbevolen dosering is als volgt:

- maligne hematologische ziekten: 140 mg/m² als enkelvoudige dagelijkse infusie;
- niet-maligne hematologische ziekten: 140 mg/m² als enkelvoudige dagelijkse infusie of 70 mg/m² eenmaal daags gedurende twee opeenvolgende dagen.

Trombo-embolische complicaties

De tromboseprofylaxe moet ten minste gedurende de eerste 5 maanden van de behandeling worden toegediend, met name bij patiënten met een groter risico op trombose. De beslissing om antitrombotische profylactische maatregelen te nemen moet worden genomen na een zorgvuldige beoordeling van de onderliggende risico's voor de individuele patiënt (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Het wordt aanbevolen om te zorgen voor voldoende hydratatie en geforceerde diurese en de profylactische toediening van de anti-infectieuze middelen (bacteriële, schimmel, virale) van de patiënten (zie rubriek 4.4).

Voorbehandeling met cyclofosfamide lijkt de ernst van de door een hoge dosis PHELINUN geïnduceerde gastro-intestinale schade te verminderen; de literatuur dient te worden geraadpleegd voor bijzonderheden (zie rubriek 4.8).

Toepassing van profylactische maatregelen zoals de toediening van anti-infectieuze middelen kan zinvol zijn (zie rubriek 4.8).

Het optreden van GvHD kan voorkomen worden door immunosuppressieve therapie toe te passen na hematopoëtische stamceltransplantatie als profylaxis (zie rubriek 4.8).

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanbeveling voor toediening van PHELINUN aan ouderen.

Bij ouderen worden echter vaak conventionele doses melfalan toegediend.

De ervaring met het gebruik van een hoge dosis melfalan bij oudere patiënten is beperkt. Daarom moet worden overwogen om bij oudere patiënten te zorgen voor een goede prestatiestatus en orgaanfunctie voordat een hoge dosis melfalan wordt toegediend.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosering worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Bij een verminderde nierfunctie kan de klaring van melfalan, die variabel kan zijn, afnemen.

Een hoge dosis melfalan met hematopoëtische stamcelredding werd zelfs met succes toegepast bij dialyseafhankelijke patiënten met terminaal nierfalen.

Als leidraad is voor een behandeling met een hoge dosis melfalan zonder hematopoëtische stamcelredding bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min) een dosisvermindering van 50% gebruikelijk. Een hoge dosis melfalan (boven 140 mg/m²) zonder hematopoëtische stamcelredding mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstigere nierinsufficiëntie.

Voor hoge intraveneuze doses melfalan (100 tot 240 mg/m² lichaamsoppervlak) kan dosisverlaging noodzakelijk zijn, afhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie, van de vraag of hematopoëtische stamcellen worden teruggegeven, en van de therapeutische behoefte. Een injectie met melfalan in doses hoger dan 140 mg/m² moet worden gegeven met hematopoëtische stamcelredding.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie en dat er onvoldoende gegevens zijn voor patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie.

Bereiding van de PHELINUN-oplossing

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zichtbare tekenen van bederf opmerkt.

PHELINUN moet bij een temperatuur van minder dan 25 °C worden bereid door het gevriesdroogde poeder met 10 ml oplosmiddel te reconstitueren en onmiddellijk daarna krachtig te schudden tot een heldere oplossing zonder zichtbare deeltjes is verkregen. Alleen een heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes mag worden gebruikt.

Tenzij het concentraat wordt toegediend via de injectie-opening van een snellopende infuusoplossing, moet de gereconstitueerde oplossing vóór toediening verder worden verdund met een passende hoeveelheid 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie om een uiteindelijke concentratie tussen 0,45 en 4,0 mg/ml te verkrijgen.

PHELINUN-concentraat en -oplossing hebben een beperkte stabiliteit en moeten onmiddellijk voor gebruik worden bereid. De maximale tijd vanaf reconstitutie en verdunning in een 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie tot het einde van de infusie bedraagt 1 uur en 30 minuten.

PHELINUN mag niet worden gebruikt in combinatie met infusieoplossingen die glucose bevatten.

Alleen een 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie wordt aangeraden voor gebruik.

Als in de gereconstitueerde of verdunde oplossingen troebelheid of kristallisatie zichtbaar is, moet het preparaat worden afgevoerd.

Wijze van toediening

PHELINUN is uitsluitend bedoeld voor intraveneus gebruik.

Er bestaat een risico op extravasatie wanneer PHELINUN wordt toegediend langs perifere intraveneuze weg. In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk worden onderbroken en dient toediening via een centrale veneuze lijn plaats te vinden.

Het wordt aanbevolen om PHELINUN als concentraat (5 mg/ml) langzaam in de injectie-opening van een snellopende infuusoplossing te injecteren.

Wanneer een hoge dosis PHELINUN met of zonder transplantatie wordt toegediend, wordt toediening als verdunning via een centrale veneuze lijn aanbevolen om extravasatie te voorkomen. Als langzame injectie van het concentraat (5 mg/ml) in een snellopende infusieoplossing niet passend is, kan PHELINUN na verdere verdunning met een 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie worden toegediend in een 'langzaam lopende' oplossing in een infuuszak.

Wanneer PHELINUN verder wordt verdund in een infusieoplossing, neemt de stabiliteit ervan af en stijgt de afbraaksnelheid bij toenemende temperatuur snel.

Het wordt aanbevolen om de infusie te laten plaatsvinden bij een temperatuur van minder dan 25 °C.

Verwijdering

Oplossing die na 1,5 uur niet is gebruikt, moet worden weggegooid met inachtneming van de standaardrichtlijnen voor het hanteren en verwijderen van cytotoxische geneesmiddelen.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

PHELINUN 200 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie melfalan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is PHELINUN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is PHELINUN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

PHELINUN bevat de werkzame stof genaamd melfalan, die behoort tot de groep geneesmiddelen die cytotoxica worden genoemd (ook chemotherapie genoemd). De stof werkt door bepaalde cellen in aantal te verminderen.

PHELINUN kan alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen worden gebruikt, of met totale lichaamsbestraling voor de behandeling van:

- verschillende soorten beenmergkanker: multipel myeloom, acute lymfoblastaire leukemie (ook acute lymfatische leukemie of ALL genoemd) en acute myeloïde leukemie (AML)
- maligne lymfoom (hodgkinlymfoom en non-hodgkinlymfoom) – kanker die bepaalde soorten witte bloedcellen genaamd lymfocyten (cellen die infecties bestrijden) aantast.
- neuroblastoom, een vorm van kanker die groeit uit abnormale zenuwcellen in het lichaam
- gevorderde eierstokkanker
- gevorderde borstkanker

PHELINUN wordt in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen ook gebruikt als preparaat dat wordt toegediend voorafgaand aan bloedstamceltransplantatie voor de behandeling van bloedkanker bij volwassenen en kanker en niet-cancereuze aandoeningen van het bloed bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts.

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (dit geldt alleen wanneer u het middel krijgt als behandeling voorafgaand aan bloedstamceltransplantatie) of u geeft borstvoeding (zie rubriek 2 ‘zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Als u met melfalan moet worden behandeld, zal uw bloed zorgvuldig worden gecontroleerd, aangezien dit geneesmiddel een krachtig cytotoxisch middel is dat een sterke daling van het aantal bloedcellen veroorzaakt.

Vertel het uw arts als een van de volgende situaties op u van toepassing is, voordat u melfalan gaat gebruiken:

- als u recent radiotherapie hebt ondergaan of geneesmiddelen tegen kanker hebt gekregen, omdat deze vaak het aantal bloedcellen verlagen;
- als u tekenen heeft van een infectie (koorts, koude rillingen, enz.). In geval van behandeling met melfalan kan uw arts geneesmiddelen zoals antibiotica, antischimmelmiddelen of antivirale middelen voorschrijven om infecties te voorkomen. Uw arts kan ook overwegen om bloedproducten aan u toe te dienen (bijvoorbeeld rode bloedcellen en bloedplaatjes);
- als u nierproblemen of nierfalen heeft (uw nieren werken niet goed genoeg). In dat geval moet de dosis PHELINUN worden verlaagd;
- als u ooit een bloedstolsel in uw ader (trombose) heeft gehad. Het gebruik van melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide of dexamethason kan leiden tot een verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels. Uw arts kan besluiten om u medicatie te geven om te voorkomen dat dit laatste gebeurt.

Wanneer u melfalan krijgt, worden voldoende hydratatie en geforceerde diurese (grote hoeveelheid vocht die via druppelinfuus in de ader wordt toegediend) aanbevolen.

Om infecties te voorkomen en te behandelen, krijgt u geneesmiddelen zoals infectiewerende middelen. Om maag-darmcomplicaties te voorkomen en te behandelen, krijgt u geneesmiddelen zoals middelen tegen braken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen en jongeren tot 18 jaar hebben een grotere kans op ernstige complicaties van de ademhaling en van het maag-darmkanaal. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als er stoornissen in de ademhaling of in het maag-darmkanaal optreden.

Melfalan mag voorafgaand aan bloedstamceltransplantatie niet als preparaat worden gebruikt bij jongeren ouder dan 12 jaar met acute myeloïde leukemie.

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van melfalan als preparaat voorafgaand aan bloedstamceltransplantatie bij kinderen jonger dan 2 jaar voor de behandeling van acute myeloïde leukemie en acute lymfoblastische leukemie zijn niet aangetoond.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast PHELINUN nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waarvoor u geen doktersvoorschrift nodig heeft.

Vertel het uw arts of verpleegkundige vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- andere cytotoxische geneesmiddelen (chemotherapie);
- nalidixinezuur (een antibioticum dat wordt gebruikt voor de behandeling van urineweginfecties). Het kan bij kinderen hemorragische enterocolitis (ontsteking van dunne én dikke darm met bloedingen) met dodelijke afloop veroorzaken wanneer het wordt toegediend in combinatie met melfalan;
- busulfan (gebruikt voor de behandeling van een bepaald soort kanker). Bij kinderen is gemeld dat de toediening van melfalan minder dan 24 uur na de laatste toediening van busulfan via de mond (oraal) van invloed kan zijn op de ontwikkeling van toxiciteit;

- als u gevaccineerd moet worden of onlangs gevaccineerd bent. De reden hiervoor is dat u door sommige levende verzwakte vaccins (zoals polio, mazelen, bof en rodehond) een infectie kunt krijgen terwijl u met melfalan wordt behandeld.

Er zijn gevallen van verminderde nierfunctie gemeld bij gebruik van ciclosporine ter voorkoming van graft-versus-hostziekte na bloedstamceltransplantatie.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Zwangerschap

Bloedstamceltransplantatie is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. Voor de andere indicaties wordt behandeling met melfalan afgeraden tijdens de zwangerschap, omdat dit tot blijvende schade aan de foetus kan leiden.

Als u al zwanger bent, is het belangrijk dat u contact opneemt met uw arts voordat u melfalan toegediend krijgt.

U en uw arts moeten de risico's en voordelen van een behandeling met melfalan voor u en uw baby in overweging nemen.

U moet passende anticonceptiemethoden gebruiken om zwangerschap te voorkomen terwijl u of uw partner melfalan toegediend krijgt en gedurende 6 maanden daarna.

Borstvoeding

Het is niet bekend of melfalan in de moedermelk terechtkomt. Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met PHELINUN.

Vruchtbaarheid

Melfalan kan invloed hebben op eierstokken of sperma, wat onvruchtbaarheid kan veroorzaken (onvermogen om een baby te krijgen).

Bij vrouwen kan de ovulatie (eisprong), en als gevolg daarvan de menstruatie, stoppen (amenorroe). Bij mannen kan sprake zijn van het ontbreken van of een laag aantal levensvatbare zaadcellen. Dit is gebaseerd op bevindingen bij onderzoek met dieren. Daarom wordt mannen aangeraden advies in te winnen over de mogelijkheid om sperma op te slaan.

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Mannen en vrouwen die met melfalan worden behandeld krijgen het dringende advies tijdens de behandeling en tot 6 maanden daarna effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan misselijkheid en braken veroorzaken, waardoor uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan afnemen. Dit geneesmiddel bevat ook alcohol, wat waarschijnlijk effect heeft op kinderen en jongeren tot 18 jaar [zie rubriek 2 'PHELINUN bevat ethanol (alcohol)'].

PHELINUN bevat ethanol (alcohol)

Dit geneesmiddel bevat 1,6 g alcohol (ethanol) in iedere flacon met oplosmiddel, wat overeenkomt met 42 mg/ml (0,42% g/v). De hoeveelheid in de flacon met oplosmiddel van dit geneesmiddel komt overeen met 40 ml bier of 17 ml wijn.

Volwassenen

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft waarschijnlijk geen effect bij volwassenen.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Gebruikt u nog andere geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt. Zie ook de informatie over zwangerschap hierboven.

Als u verslaafd bent aan alcohol, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De hoeveelheid alcohol in deze bereiding heeft waarschijnlijk effect op kinderen en jongeren tot 18 jaar. Mogelijke effecten zijn onder meer slaperigheid en gedragsveranderingen. De aanwezige alcohol kan ook van invloed zijn op het vermogen om zich te concentreren en deel te nemen aan fysieke activiteiten. Als u epilepsie of leverproblemen heeft, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Gebruikt u nog andere geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt. Zie ook de informatie over zwangerschap hierboven.

Als u verslaafd bent aan alcohol, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

PHELINUN bevat propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat 24,9 g propyleenglycol per 40 ml oplosmiddel, wat overeenkomt met 0,62 g/ml.

Als uw kind jonger dan 5 jaar is, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel toedient, met name als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt die propyleenglycol of alcohol bevatten.

Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, mag u dit geneesmiddel alleen gebruiken als uw arts u dat heeft geadviseerd. Zie ook de informatie over zwangerschap hierboven.

Als u lijdt aan een lever- of nierziekte, mag u dit geneesmiddel alleen gebruiken als uw arts u dat heeft geadviseerd. Uw arts kan extra controles uitvoeren terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

De propyleenglycol in dit geneesmiddel kan dezelfde effecten hebben als het drinken van alcohol en de kans op bijwerkingen vergroten.

Gebruik dit geneesmiddel alleen als een arts u dat heeft geadviseerd. Uw arts kan extra controles uitvoeren terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

PHELINUN bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 62,52 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) per flacon. Dit komt overeen met 3% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

PHELINUN wordt altijd aan u toegediend door een professionele zorgverlener die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker of stamceltransplantatie.

Uw arts berekent de dosis PHELINUN op basis van uw lichaamsoppervlak of lichaamsgewicht en uw ziekte en uw nierfunctie.

Wanneer PHELINUN wordt gebruikt als behandeling voorafgaand aan bloedstamceltransplantatie, wordt het altijd in combinatie met andere geneesmiddelen toegediend.

Gebruik bij volwassenen

Het aanbevolen dosisbereik ligt tussen 100 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak. De dosis kan in gelijke delen worden verdeeld over 2 of 3 opeenvolgende dagen.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het doseringsschema is als volgt: één dosis tussen 100 en 240 mg/m² lichaamsoppervlak. De dosis kan in gelijke delen worden verdeeld over 2 of 3 opeenvolgende dagen.

Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie

De dosis is doorgaans lager, afhankelijk van de ernst van het nierprobleem.

Toediening

PHELINUN wordt toegediend via infusie in een ader.

Als PHELINUN tijdens de infusie per ongeluk buiten de ader en in het omliggende weefsel terecht komt of uit een ader naar het omliggende weefsel lekt, moet de toediening van PHELINUN onmiddellijk worden onderbroken, omdat het ernstige weefselschade kan veroorzaken. Dit leidt meestal tot pijn zoals een stekend en branderig gevoel. Wanneer een patiënt niet kan aangeven dat hij/zij pijn ondervindt, moet de zorgverlener observeren of er andere tekenen optreden zoals roodheid en zwelling op de injectieplaats.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Als u denkt dat u te veel van dit middel heeft gekregen of een dosis heeft gemist, moet u dit onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige vertellen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen.

Ernstige bijwerkingen

Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, praat dan met uw specialist of ga direct naar het ziekenhuis:

- Graft-versus-hostziekte na bloedstamceltransplantatie (waarbij getransplanteerde cellen het lichaam aanvallen, wat mogelijk levensbedreigend is)
- Afname van het aantal bloedcellen en bloedplaatjes in het bloed, wat kan leiden tot anemie (verlaagd aantal rode bloedcellen), abnormale bloedingen, hematoom (bloeduitstorting)
- Infectie, soms ernstig en levensbedreigend
- Bloedingen in het maag-darmkanaal
- Niet goed functioneren van twee of meer orgaansystemen, wat ongemak kan veroorzaken en levensbedreigend kan zijn
- Stoornissen van de vrouwelijk voortplantingsorganen die kunnen leiden tot verstoorde werking van ovarium (eierstokken) en voortijdige menopauze
- Bij mannen: het ontbreken van zaadcellen in het sperma (azoöspermie)
- Septische shock
- Progressie, terugval of terugkeer van kanker, het ontstaan van nieuwe kanker
- Leukemie, myelodysplastisch syndroom (bepaalde vorm van bloedkanker)
- Aandoeningen van het ademhalingsstelsel: ademhalingsfalen, kortademigheid (*acute respiratory distress syndrome*), longontsteking (pneumonitis, idiopathisch

pneumoniesyndroom), verdikking van weefsels in de longen (interstitiële longziekte, longfibrose), longbloedingen

- De vorming van bloedstolsels in kleine bloedvaten in het hele lichaam die de hersenen, de nieren en het hart beschadigen
- Bloeding in de hersenen
- Leveraandoeningen: toxisch letsel aan de lever, afsluiting van een leverader
- Nierschade (acuut nierletsel, nefrotisch syndroom), verminderde nierfunctie
- Allergische reactie: de tekenen zijn onder andere urticaria (huiduitslag met hevige jeuk [netelroos] en vorming van bultjes [galbulten]), vochtophoping (oedeem), huiduitslag, bewusteloosheid, zwaar ademen, lage bloeddruk, hartfalen en overlijden.
- Collaps (als gevolg van hartstilstand)
- Een ziekte waarbij de rode bloedcellen voortijdig worden afgebroken – hierdoor kunt u zich zeer vermoeid voelen, kortademig zijn en duizelig worden en kunt u hoofdpijn krijgen of kunnen uw huid of ogen geel worden.
- Hart- en vaatziekten: veranderingen en afwijkingen in het vermogen van het hart om bloed rond te pompen met als gevolg vasthouden van vocht (vochtretentie), kortademigheid, een gevoel van vermoeidheid (cardiomyopathie, hartfalen) en ontsteking rondom het hart (pericardiale effusie)
- Verhoogde bloeddruk in de longslagaders
- Ernstige immunologische en ontstekingscomplicaties (hemofagocytair lymfohistiocytose)
- Ernstige huidbeschadiging (bijvoorbeeld laesies, blaren (bullae), schilferen en in ernstige gevallen loslaten van de huid) waarbij mogelijk het volledige lichaamsoppervlak betrokken is en die levensbedreigend kan zijn (stevens-johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse)
- Bloeding
- Bloedstolsels in een diepe ader, in het bijzonder in de benen (diepe veneuze trombose) en afsluiting van de longslagader (longembolie)

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Alopecia (haaruitval) - voor hoge doses

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers):

- Misselijkheid
- Braken
- Diarree
- Ontsteking in en rond de mond (stomatitis)
- Koorts, rillingen
- Uitblijven van menstratiecycli (amenorroe)
- Alopecia (haaruitval) - voor normale doses

Soms optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Huidaandoeningen: roodheid van de huid met kleine samenvloeiende bultjes (maculopapuleuze uitslag)
- Patiënten met een ernstige bloedziekte kunnen een warm of tintelend gevoel krijgen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 1.000 gebruikers):

- Jeuk (pruritus)
- Leverproblemen die blijken uit bloedonderzoeken of die geelzucht (gele verkleuring van het oogwit en de huid) veroorzaken

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Ontsteking van de blaas met bloed in de urine
- Bloedcreatinine verhoogd

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

Kinderen en jongeren tot 18 jaar hebben een grotere kans op ernstige complicaties van de ademhaling en van het maag-darmkanaal.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de flacons en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de koelkast bewaren.

Bewaar de flacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie en verdunning is het product stabiel voor een periode van 1 uur en 30 minuten bij 25 °C. De totale tijd vanaf de reconstitutie en verdunning tot het einde van de infusie mag daarom niet langer zijn dan 1 uur en 30 minuten.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is melfalan. Eén flacon met poeder bevat 200 mg melfalan (in de vorm van melfalanhydrochloride). Na reconstitutie met 40 ml oplosmiddel is de uiteindelijke concentratie van de oplossing 5 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Poeder: zoutzuur (E507) en povidon (E1201)
Oplosmiddel: water voor injectie, propyleenglycol (E1520), ethanol en natriumcitraat (E331) (zie rubriek 2).

Hoe ziet PHELINUN eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

PHELINUN is een poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Het poeder wordt geleverd in een heldere glazen flacon met witte tot lichtgele gevriesdroogde poeder of cake. Het oplosmiddel is een heldere kleurloze vloeistof en zit in een heldere glazen flacon.

Iedere verpakking met PHELINUN bevat: één flacon met 200 mg poeder (melfalan) en één flacon met 40 ml oplosmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB)

Italië
tel.: +39 0240700445
e-mail: adienne@adienne.com

Fabrikant
NERPHARMA S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italië
tel.: +39.0331.581111

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

ADIENNE S.r.l. S.U.
Via Galileo Galilei, 19
20867 Caponago (MB) Italië
Tel. +39-02 40700445
adienne@adienne.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maand JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

PHELINUN 200 mg poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Zoals bij alle chemotherapie met een hoge dosis, moeten bij de bereiding en hantering van dit middel een aantal voorzorgsmaatregelen worden getroffen om de bescherming van zowel professionele zorgverleners als hun omgeving te waarborgen, rekening houdend met de vereiste veiligheidsomstandigheden voor de patiënt.

Naast de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen om de steriliteit van injecteerbare preparaten te behouden, is het noodzakelijk om:

- kleding met lange mouwen en nauwsluitende manchetten te dragen om te voorkomen dat er oplossing op de huid spat;
- een chirurgisch wegwerpmasker en veiligheidsbril te dragen;
- wegwerphandschoenen te dragen nadat de handen aseptisch zijn gewassen;
- de oplossing te bereiden in een hiervoor aangewezen ruimte;
- de infusie te onderbreken in geval van extravasatie;
- de materialen die voor de bereiding van de oplossing worden gebruikt (injectiespuiten, kompressen, beschermingsvelden, flacon) te verwijderen in daarvoor bedoelde containers;
- verontreinigd afval te vernietigen;
- excreta en braaksel met voorzichtigheid te behandelen.

Als PHELINUN per ongeluk in contact komt met de huid, moet deze onmiddellijk grondig worden gewassen met water en zeep.

Bij onbedoeld contact met de ogen of slijmvliezen dienen deze grondig met water te worden gespoeld. Inademing van het product moet worden vermeden.

Zwangere vrouwen moeten hantering van cytotoxische geneesmiddelen vermijden.

Dosering

Volwassenen

Multipel myeloom, maligne lymfoom (hodgkin-, non-hodgkinlymfoom), acute lymfoblastische en myeloblastische leukemie (ALL en AML), eierstokkanker en mamma-adenocarcinoom, in een hoge dosis

Het doseringsschema is als volgt: één dosis tussen 100 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak (ongeveer 2,5 tot 5,0 mg/kg lichaamsgewicht). De dosis kan gelijkelijk worden verdeeld over 2 of 3 opeenvolgende dagen. Autologe hematopoëtische stamceltransplantatie is nodig na doses van meer dan 140 mg/m² lichaamsoppervlak.

Maligne hematologische ziekten, voorafgaand aan allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (allo-HSCT)

De aanbevolen dosis bedraagt 140 mg/m² als enkelvoudige dagelijkse infusie of 70 mg/m² eenmaal daags gedurende twee opeenvolgende dagen.

Pediatrische patiënten

Acute lymfoblastische en myeloblastische leukemie, hoge dosering

Het doseringsschema is als volgt: één dosis tussen 100 en 200 mg/m² lichaamsoppervlak (ongeveer 2,5 tot 5,0 mg/kg lichaamsgewicht). De dosis kan gelijkelijk worden verdeeld over 2 of 3 opeenvolgende dagen. Autologe hematopoëtische stamceltransplantatie is nodig na doses van meer dan 140 mg/m² lichaamsoppervlak.

Neuroblastoom bij kinderen

De aanbevolen dosis om een met een conventionele behandeling verkregen respons te consolideren is een enkelvoudige dosis tussen 100 mg/m² en 240 mg/m² lichaamsoppervlak (eventueel gelijkelijk verdeeld over 3 opeenvolgende dagen) samen met autologe hematopoëtische stamceltransplantatie. De infusie wordt alleen of in combinatie met radiotherapie en/of andere cytotoxische geneesmiddelen gebruikt.

Hematologische ziekten, voorafgaand aan allo-HSCT

De aanbevolen dosering is als volgt:

- maligne hematologische ziekten: 140 mg/m² als enkelvoudige dagelijkse infusie;
- niet-maligne hematologische ziekten: 140 mg/m² als enkelvoudige dagelijkse infusie of 70 mg/m² eenmaal daags gedurende twee opeenvolgende dagen.

Trombo-embolische complicaties

De tromboseprofylaxe moet ten minste gedurende de eerste 5 maanden van de behandeling worden toegediend, met name bij patiënten met een groter risico op trombose. De beslissing om antitrombotische profylactische maatregelen te nemen moet worden genomen na een zorgvuldige beoordeling van de onderliggende risico's voor de individuele patiënt (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Het wordt aanbevolen om te zorgen voor voldoende hydratatie en geforceerde diurese en de profylactische toediening van de anti-infectieuze middelen (bacteriële, schimmel, virale) van de patiënten (zie rubriek 4.4).

Voorbehandeling met cyclofosfamide lijkt de ernst van de door een hoge dosis PHELINUN geïnduceerde gastro-intestinale schade te verminderen; de literatuur dient te worden geraadpleegd voor bijzonderheden (zie rubriek 4.8).

Toepassing van profylactische maatregelen zoals de toediening van anti-infectieuze middelen kan zinvol zijn (zie rubriek 4.8).

Het optreden van GvHD kan voorkomen worden door immunosuppressieve therapie toe te passen na hematopoëtische stamceltransplantatie als profylaxis (zie rubriek 4.8).

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanbeveling voor toediening van PHELINUN aan ouderen.

Bij ouderen worden echter vaak conventionele doses melfalan toegediend.

De ervaring met het gebruik van een hoge dosis melfalan bij oudere patiënten is beperkt. Daarom moet worden overwogen om bij oudere patiënten te zorgen voor een goede prestatiestatus en orgaanfunctie voordat een hoge dosis melfalan wordt toegediend.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosering worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Bij een verminderde nierfunctie kan de klaring van melfalan, die variabel kan zijn, afnemen.

Een hoge dosis melfalan met hematopoëtische stamcelredding werd zelfs met succes toegepast bij dialyseafhankelijke patiënten met terminaal nierfalen.

Als leidraad is voor een behandeling met een hoge dosis melfalan zonder hematopoëtische stamcelredding bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min) een dosisvermindering van 50% gebruikelijk. Een hoge dosis melfalan (boven 140 mg/m²) zonder hematopoëtische stamcelredding mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstigere nierinsufficiëntie.

Voor hoge intraveneuze doses melfalan (100 tot 240 mg/m² lichaamsoppervlak) kan dosisverlaging noodzakelijk zijn, afhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie, van de vraag of hematopoëtische stamcellen worden teruggegeven, en van de therapeutische behoefte. Een injectie met melfalan in doses hoger dan 140 mg/m² moet worden gegeven met hematopoëtische stamcelredding.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie en dat er onvoldoende gegevens zijn voor patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie.

Bereiding van de PHELINUN-oplossing

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zichtbare tekenen van bederf opmerkt.

PHELINUN moet bij een temperatuur van minder dan 25 °C worden bereid door het gevriesdroogde poeder met 40 ml oplosmiddel te reconstitueren en onmiddellijk daarna krachtig te schudden tot een heldere oplossing zonder zichtbare deeltjes is verkregen. Alleen een heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes mag worden gebruikt.

Tenzij het concentraat wordt toegediend via de injectie-opening van een snellopende infuusoplossing, moet de gereconstitueerde oplossing vóór toediening verder worden verdund met een passende hoeveelheid 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie om een uiteindelijke concentratie tussen 0,45 en 4,0 mg/ml te verkrijgen.

PHELINUN-concentraat en -oplossing hebben een beperkte stabiliteit en moeten onmiddellijk voor gebruik worden bereid. De maximale tijd vanaf reconstitutie en verdunning in een 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie tot het einde van de infusie bedraagt 1 uur en 30 minuten.

PHELINUN mag niet worden gebruikt in combinatie met infusieoplossingen die glucose bevatten.

Alleen een 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie wordt aangeraden voor gebruik.

Als in de gereconstitueerde of verdunde oplossingen troebelheid of kristallisatie zichtbaar is, moet het preparaat worden afgevoerd.

Wijze van toediening

PHELINUN is uitsluitend bedoeld voor intraveneus gebruik.

Er bestaat een risico op extravasatie wanneer PHELINUN wordt toegediend langs perifere intraveneuze weg. In geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk worden onderbroken en dient toediening via een centrale veneuze lijn plaats te vinden.

Het wordt aanbevolen om PHELINUN als concentraat (5 mg/ml) langzaam in de injectie-opening van een snellopende infuusoplossing te injecteren.

Wanneer een hoge dosis PHELINUN met of zonder transplantatie wordt toegediend, wordt toediening als verdunning via een centrale veneuze lijn aanbevolen om extravasatie te voorkomen. Als langzame injectie van het concentraat (5 mg/ml) in een snellopende infusieoplossing niet passend is, kan PHELINUN na verdere verdunning met een 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie worden toegediend in een 'langzaam lopende' oplossing in een infuuszak.

Wanneer PHELINUN verder wordt verdund in een infusieoplossing, neemt de stabiliteit ervan af en stijgt de afbraaksnelheid bij toenemende temperatuur snel.

Het wordt aanbevolen om de infusie te laten plaatsvinden bij een temperatuur van minder dan 25 °C.

Verwijdering

Oplossing die na 1,5 uur niet is gebruikt, moet worden weggegooid met inachtneming van de standaardrichtlijnen voor het hanteren en verwijderen van cytotoxische geneesmiddelen.

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