

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Melfalan AmaroX 50 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITIEVE SAMENSTELLING

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

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

#### Hulpstoffen met bekend effect

Na reconstitutie bevat elke flacon 0,52 ml (410 mg) ethanol en 6,0 ml propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie.

Poeder: witte tot gebroken witte koek of poeder

Oplosmiddel: een heldere, kleurloze oplossing (10 ml)

De pH-waarde van de gereconstitueerde oplossing is 6,5 tot 7.0.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Melfalan AmaroX is bestemd voor de behandeling d.m.v. regionale arteriële perfusie van:

- gelokaliseerd maligne melanoom van de extremiteiten;
- gelokaliseerd sarcoom van de weke delen van de extremiteiten.

Melfalan AmaroX kan in conventionele intraveneuze dosering worden toegepast bij de behandeling van:

- multipel myeloom: hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met andere cytotoxische middelen;
- gevorderd ovariumcarcinoom als monotherapie of, in combinatie met andere cytotoxische middelen (zie rubriek 5.1).

Melfalan AmaroX kan in hoge intraveneuze dosering worden toegepast bij de behandeling van:

- multipel myeloom (zie rubriek 5.1);
- gevorderde neuroblastoom bij kinderen (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Algemeen

Aangezien melfalan het beenmerg sterk kan remmen, dienen tijdens de behandeling frequent volledige bloedtellingen (bepalingen van hemoglobine, leukocytenaantal en trombocytenaantal) te worden verricht en dient de dosering zonodig te worden uitgesteld of verlaagd (zie rubriek 4.4).

### Trombo-embolische complicaties

Tromboseprofylaxe dient ten minste de eerste 5 maanden van de behandeling te worden toegediend, met name bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombose. De beslissing om antitrombotische profylactische maatregelen te nemen dient genomen te worden na zorgvuldige beoordeling van de onderliggende risicofactoren bij de individuele patiënt (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Indien er bij de patiënte trombo-embolische complicaties optreden, dient de behandeling te worden gestaakt en dient standaard antistollingstherapie te worden gestart. Zodra de patiënt is gestabiliseerd op de antistollingstherapie en de complicaties van het trombo-embolische voorval onder controle zijn, kan melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide en prednison of dexamethason worden herstart in de oorspronkelijke dosis afhankelijk van de beoordeling van de voordelen en risico's. De patiënt moet doorgaan met de antistollingstherapie tijdens de melfalanbehandeling.

### Wijze van toediening Melfalan AmaroX

Melfalan AmaroX is uitsluitend bestemd voor intraveneuze toediening, behalve in die gevallen dat regionale arteriële perfusie wordt toegepast.

Voor reconstitutie en eventuele verdunning van Melfalan AmaroX, raadpleeg rubriek 6.6.

Als in de gereconstitueerde of verdunde oplossing voor infusie een zichtbare troebeling of kristallisatie optreedt, dient de oplossing niet meer te worden gebruikt, dan wel dient de verdere toediening gestaakt te worden. Restanten dienen te worden vernietigd (zie rubriek 6.6).

Wanneer Melfalan oplossing voor infusie wordt toegediend, dient voorzichtigheid te worden betracht teneinde eventuele extravasale toediening te voorkomen, omdat dit lokale weefselbeschadiging kan veroorzaken (zie ook rubriek 4.4). Om deze reden dient het middel niet direct in een perifere vat te worden geïnjecteerd. Het wordt aanbevolen Melfalan AmaroX oplossing voor infusie (eventueel verdund) langzaam toe te dienen via een koppelstuk in de slang van een snellopend infuus.

Wanneer de directe injectie in een snellopend infuus niet mogelijk is, kan Melfalan AmaroX oplossing voor infusie worden toegediend na verdunning met infuusvloeistof.

In gevallen van een slechte toegankelijkheid van de perifere vaten dient het gebruik van een centrale veneuze lijn te worden overwogen (zie ook rubriek 4.4).

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

Bij hoge dosis melfalan via intraveneuze infusie, met of zonder haematopoëtische stamcel rescue therapie, wordt toediening via een centrale veneuze lijn aanbevolen.

*Bescherm de patiënt bij intraveneuze toediening tegen uitwendig contact met de Melfalan AmaroX oplossing voor infusie ( zie rubriek 4.4).*

### Dosering bij volwassenen

#### *Multipel myeloom*

Melfalan AmaroX als intraveneuze infusie wordt intermitterend toegepast, hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met andere cytotoxische middelen, in doses die variëren van 8–30 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak en gegeven met tussenpozen van twee tot zes weken. Een aantal behandelingschema's omvat tevens de toediening van prednison. Voor details wordt naar de literatuur verwezen.

Wanneer monotherapie wordt toegepast, is een gebruikelijk intraveneus doseringsschema 0,4 mg/kg lichaamsgewicht (16 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak) herhaald met geschikte tussenpozen (bijv. eenmaal per vier weken) onder voorwaarde dat het perifere bloed zich hersteld heeft gedurende deze periode.

Hoge doses tussen 100-200 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak (ongeveer 2,5 – 5,0 mg/kg lichaamsgewicht) worden gewoonlijk in een enkelvoudige intraveneuze dosis toegediend; een hematopoëtische stamcel rescue therapie wordt noodzakelijk na doses boven 140 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak. In geval van nierfunctiestoornissen dient de dosis met 50% te worden verminderd (zie onder nierfunctiestoornis).

Gezien de ernstige myelosuppressie door de hoge dosis melfalan injectie, dient deze behandeling slechts te worden uitgevoerd door ervaren specialisten, in speciale centra met geschikte faciliteiten (zie rubriek 4.4.).

### ***Ovariumadenocarcinoom***

Wanneer Melfalan AmaroX intraveneus als monotherapie wordt toegediend bij de behandeling van ovariumcarcinoom, wordt veelal een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht (ongeveer 40 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak) met tussenpozen van vier weken toegepast.

In combinatie met andere cytotoxische middelen worden intraveneuze doses van 0,3 – 0,4 mg/kg lichaamsgewicht (12–16 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak) met tussenpozen van vier tot zes weken toegepast.

### ***Maligne melanoom***

#### ***Perfusie***

Regionale perfusie met melfalan oplossing voor intraveneuze infusie onder hyperthermie wordt gebruikt als ondersteuning bij chirurgische behandeling van maligne melanoom in een vroeg stadium en als palliatieve behandeling van gevorderd, maar gelokaliseerd maligne melanoom.

Voor volledige gegevens betreffende de perfusietechniek en de daarbij gebruikte doseringsschema's wordt verwezen naar de literatuur.

### **Sarcoom van de weke delen**

#### ***Perfusie***

Regionale perfusie met Melfalan AmaroX oplossing voor infusie onder hyperthermie wordt gebruikt bij de behandeling van alle stadia van gelokaliseerd sarcoom van de weke delen, meestal in combinatie met chirurgie.

Melfalan AmaroX voor oplossing infusie wordt eveneens gegeven met dactinomycine.

Voor doseringsschema's wordt verwezen naar de literatuur.

### **Pediatrische patiënten**

De ervaring bij kinderen is beperkt. Melfalan AmaroX is in de conventionele dosering zelden bestemd voor kinderen; richtlijnen betreffende de dosering kunnen niet gegeven worden.

### ***Gevorderd neuroblastoom tijdens de jeugd***

Doses tussen 100 en 240 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak (soms gelijkelijk verdeeld over drie opeenvolgende dagen), samen met haematopoëtische stamcel rescue therapie worden toegepast zowel alleen als in combinatie met radiotherapie en/of andere cytotoxische geneesmiddelen.

### **Oudere mensen**

Er zijn geen specifieke doseringsaanpassingen voor ouderen, ofschoon Melfalan AmaroX frequent in conventionele doseringen wordt toegepast bij deze leeftijdsgroep.

De ervaring met het gebruik van hoge dosis Melfalan AmaroX bij ouderen is beperkt. De algehele conditie en orgaanstatus van de patiënt dient daarom te worden meegewogen, voordat aan ouderen een hoge dosis Melfalan AmaroX injectie wordt toegediend.

### **Nierfunctiestoornis**

De klaring van melfalan is –ofschoon variabel– verminderd bij verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4.).

Wanneer Melfalan AmaroX intraveneus in conventionele intraveneneuze dosis (8-40 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak) wordt toegepast, dient de initiële dosering met 50% te worden verlaagd bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis. De opvolgende dosering dient te worden vastgesteld op geleide van de hematologische respons.

Hoge dosis mét haematopoïetische stamcel rescue therapie wordt met succes toegepast, zelfs bij dialyse patiënten met terminaal nierfalen.

Patiënten met verminderde nierfunctie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden, aangezien zij mogelijk ten gevolge van uremie tevens beenmergdepressie hebben. Verlaging van de dosis kan dan noodzakelijk worden.

Er is bij myeloompatiënten met nierbeschadiging een voorbijgaande aanzienlijke verhoging van het ureumgehalte in het bloed gezien bij het begin van de behandeling met melfalan.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Borstvoeding.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

Melfalan is een cytotoxisch middel uit de klasse der alkylerende verbindingen dat slechts gebruikt dient te worden onder begeleiding van artsen, die ervaring hebben met de toepassing van dergelijke stoffen bij de behandeling van maligne aandoeningen.

Immunisatie met levende vaccins vergroot de kans op infectie bij patiënten met verlaagde immunocompetentie. Daarom wordt vaccinatie met levende vaccins ontraden.

Het toedienen en verwerken van Melfalan AmaroX dient te gebeuren overeenkomstig de Richtlijnen Cytostatica (zie rubriek 6.6).

#### Parenterale toediening

De ogen, huid en slijmvliezen van de patiënt dienen te worden beschermd tegen contact met melfalan oplossing voor infusie of verdunningen ervan; de patiënt dient echter niet onnodig verontrust te worden door de genomen maatregelen.

Het lichaam van de patiënt, kleding en beddegoed dienen te worden beschermd met een laag absorberend materiaal op een waterdichte laag.

Wanneer Melfalan AmaroX oplossing voor infusie wordt toegediend dient voorzichtigheid te worden betracht teneinde eventuele extravasale toediening te voorkomen, omdat dit lokale weefselbeschadiging kan veroorzaken (zie rubriek 4.2). Het wordt aanbevolen om de melfalan injectieoplossing toe te dienen door langzaam te injecteren in een snellopende i.v. infusie via een schoongemaakte injectiepoort of via een centraal veneuze lijn.

#### Parenterale toediening van hoge doses melfalan

Gezien de risico's en de vereiste ondersteunende zorg, dient toediening van hoge doses Melfalan AmaroX oplossing voor infusie slechts te worden uitgevoerd door ervaren specialisten, in speciale centra met geschikte faciliteiten. Voordat een hoge dosis Melfalan AmaroX oplossing voor infusie wordt toegediend, dient vast te staan dat de patiënt een voldoende goede conditie en orgaanstatus heeft.

Het dient te worden overwogen om aan patiënten, die hoge doses Melfalan AmaroX oplossing voor infusie krijgen toegediend, profylactisch antibiotica en bloedproducten te geven.

#### Controle

Melfalan AmaroX dient vanwege het risico van verhoogde toxiciteit in het beenmerg met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten, die recent zijn behandeld met radiotherapie of andere cytotoxische middelen.

Aangezien melfalan het beenmerg sterk kan remmen, dienen tijdens de behandeling frequent volledige bloedtellingen (bepalingen van hemoglobine, leukocytenaantal en trombocytenaantal) te worden verricht en dient de dosering zonodig te worden uitgesteld of verlaagd (zie rubriek 4.2).

De toediening van Melfalan dient tijdelijk onderbroken te worden wanneer het aantal leukocyten en/of trombocyten in abnormale mate daalt, omdat ook na het staken van de behandeling het aantal leukocyten en trombocyten nog enige tijd kan teruglopen.

De dosis-beperkende toxiciteit bij patiënten die hoge doses intraveneus melfalan in combinatie met hematopoetische stamcel rescue therapie ontvangen wordt bepaald door de incidentie van diarree, braken en stomatitis. Cyclofosfamide voorbehandeling blijkt de ernst van de gastro-intestinale beschadiging, geïnduceerd door hoge-dosis melfalan, te reduceren.

#### Nierfunctiestoornis

Klaring van Melfalan AmaroX kan zijn gereduceerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie, die ook uremische beenmergsuppressie kunnen hebben. Verlaging van de dosering kan daarom noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2) en deze patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd.

Tijdelijke significante verhoging van de bloedureumspiegels wordt gezien in de vroege fase van melfalantherapie bij myelomapatiënten met nierfunctiestoornis.

#### Mutageniteit

Chromosoomafwijkingen zijn gezien bij patiënten, die met melfalan behandeld werden.

#### Carcinogeniteit (Tweede primaire maligniteit)

##### *Acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastische syndromen (MDS)*

Van Melfalan is, evenals van andere alkylerende agentia, gemeld dat het leukemogeen is, vooral bij oudere patiënten na een lange combinatie therapie en radiotherapie. Er zijn meldingen van acute leukemie na een melfalan behandeling voor ziekten zoals amyloïdose, maligne melanoom, multipel myeloom, macroglobulinemie, koude agglutinine syndroom en eierstokkanker geweest.

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

Voor aanvang van de behandeling dient het leukemogene risico (AML en MDS) worden afgewogen tegen het potentiële therapeutische voordeel, met name indien het gebruik van melfalan in combinatie met thalidomide of lenalidomide en prednison wordt overwogen, aangezien is aangetoond dat deze combinaties het leukemogene risico vergroten. Vóór, tijdens en na de behandeling dient de arts de patiënt altijd te onderzoeken met de gebruikelijke metingen om kanker vroeg te kunnen opsporen en indien nodig een behandeling op te starten.

#### Solide tumoren

Het gebruik van alkylerende middelen is in verband gebracht met de ontwikkeling van een tweede primaire maligniteit (SPM). Met name melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison en, in mindere mate, in combinatie met thalidomide en prednison, is in verband gebracht met de verhoogde kans op solide SPM bij oudere patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom.

Alvorens te beginnen met de behandeling met melfalan dienen andere risicofactoren, zoals kenmerken van de patient (bijv. Radiotherapie, transplantatie), evenals milieurisicofactoren (bijv. Tabaksgebruik) van de individuele patient zorgvuldig overwogen te zijn.

#### Trombo-embolische complicaties

Het gebruik van melfalan in combinatie met lenalidomide en prednison of thalidomide en prednison of dexamethason is geassocieerd met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties.

Vooraf bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombose dienen antitrombotische profylactische maatregelen te worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

### Hulpstoffen

#### Natrium

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

#### Ethanol

Dit geneesmiddel bevat 410 mg alcohol (ethanol) per flacon, wat overeenkomt met 0.52 ml. De hoeveelheid in 10 ml van dit geneesmiddel komt overeen met 10 ml bier of 4 ml wijn.

Een dosis van 50 mg van dit geneesmiddel, toegediend aan volwassenen met een gewicht van 70 kg, zou een blootstelling aan 6 mg/kg ethanol tot gevolg hebben, wat een verhoging van het BAG met ongeveer 0,96 mg/100 ml zou kunnen veroorzaken.

#### Propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat propyleenglycol

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Vaccinaties met levende vaccins

Vaccinaties met levende vaccins worden ontraden bij patiënten met verlaagde immunocompetentie (zie rubriek 4.4).

### Nalidixinezuur

De gecombineerde toepassing van nalidixinezuur en melfalan dient, indien mogelijk, te worden vermeden. Nalidixinezuur gecombineerd met melfalan in hoge intraveneuze doseringen is in verband gebracht met het optreden van fatale hemorrhagische enterocolitis bij pediatrische patiënten.

### Busulfan

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

### Ciclosporine

Verslechtering van de nierfunctie is beschreven bij hematopoëtische stamcel rescue patiënten die geconditioneerd werden met een hoge dosis intraveneus melfalan en die vervolgens ciclosporine toegediend kregen om de graft-versus-host ziekte te voorkomen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Zoals bij alle cytotoxische behandelingen dienen zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten die melfalan gebruiken, een effectieve en betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen en dit voort te zetten tot drie maanden na het staken van de behandeling.

### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van melfalan bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het risico voor de mens is niet bekend, maar vanwege de mutagene eigenschappen en de structuurovereenkomst met bekende teratogene stoffen, bestaat de mogelijkheid dat melfalan congenitale afwijkingen kan veroorzaken bij de nakomelingen van patiënten die hiermee behandeld zijn. Gebruik van melfalan

tijdens de zwangerschap wordt ontraden, en in ieder individueel geval moeten de te verwachten voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de ongeborene.

#### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het vóórkomen van melfalan of de metaboliëten in moedermelk. Vrouwen die melfalan gebruiken dienen geen borstvoeding te geven (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

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

Er zijn aanwijzingen uit sommige dierproeven dat melfalan een schadelijk effect kan hebben op de spermatogenese (zie rubriek 5.3). Het is derhalve mogelijk dat melfalan bij mannelijke patiënten tijdelijke of blijvende steriliteit veroorzaakt.

Aanbevolen wordt dat mannen zich vóór de behandeling over spermaconservering laten adviseren.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De farmacologische eigenschappen van melfalan maken een dergelijk effect niet waarschijnlijk. Bij het adviseren van patiënten, die wegens maligniteiten worden behandeld, dient hun algemene conditie te worden overwogen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende afspraken zijn gebruikt voor de classificatie van de frequentie:

Zeër vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ )

Zeër zelden ( $< 1/10000$ )

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

Lichaamssysteem	Frequentie	Bijwerkingen
Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	secundaire acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom (zie rubriek 4.4) tweede primaire maligniteit (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeër vaak	beenmergdepressie leidend tot neutropenie, trombocytopenie en anemie
	Zelden	hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoeligheid <sup>1</sup> (zie ook Huid-en onderhuidaandoeningen)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	interstitiële longziekte en longfibrosis (inclusief fatale meldingen)
Maagdarmsstelselaandoeningen <sup>2</sup>	Zeër vaak	misselijkheid, braken en diarree, stomatitis na hoge dosering
	Zelden	stomatitis na conventionele dosering
Lever- en galaandoeningen	Zelden	leveraandoeningen variërend van abnormale

		leverfunctietestresultaten tot klinische manifestaties zoals hepatitis, geelzucht, veno-occlusieve ziekte na behandeling met hoge dosering <sup>2</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	alopecia bij hoge dosering
	Vaak	alopecia bij conventionele dosering
	Zelden	rash maculo-papulair en pruritus (zie ook Immuunsysteemaandoeningen)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen <sup>3</sup>	Zeer vaak	spieratrofie, spierfibrose, myalgie, bloed creatinefosfokinase verhoogd
	Vaak	compartimentsyndroom
	Niet bekend	spier necrose, rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Bloed ureum verhoogd <sup>4</sup>
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen	Niet bekend	azoöspermie, amenorroe
Bloedvataandoeningen <sup>5</sup>	Niet bekend	Diepveneuze trombose en longembolie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	subjectieve en voorbijgaande: het heet hebben en/of toedieningsplaats paresthesie, pyrexie

<sup>1.</sup> Allergische reacties voor melfalan zoals urticaria, oedeem, huiduitslag en anafylactische shock zijn soms gemeld na initiële of opeenvolgende dosering, in het bijzonder na intraveneuze toediening. Er zijn zelden gevallen van hartstilstand gemeld onder deze omstandigheden.

<sup>2.</sup> Alleen met melfalan-infusie.

<sup>3.</sup> Alleen met melfalan-infusie na toediening van regionale perfusie in het been of de arm.

<sup>4.</sup> Een tijdelijke significante stijging van het ureumgehalte in het bloed is waargenomen in de vroege fasen van melfalantherapie bij myeloompatiënten met nierschade.

<sup>5.</sup> De klinisch relevante bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van melfalan in combinatie met thalidomide en prednison of dexamethason en in mindere mate melfalan met lenalidomide en prednison zijn: diepveneuze trombose en longembolie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen en tekenen

De meest waarschijnlijke vroege symptomen van een acute orale overdosering zijn gastro-intestinale klachten, waaronder misselijkheid, braken en diarree. De onmiddellijke effecten na acute intraveneuze overdosering zijn misselijkheid en braken. Beschadiging van het gastro-intestinale slijmvlies kan hieruit eveneens voortvloeien en diarree, soms hemorragisch van aard, is gemeld na overdosering. Het belangrijkste toxische effect is beenmergdepressie, leidend tot leukopenie, trombocytopenie en anemie.

### Behandeling

Aangezien er geen antidotum bekend is, dient het bloedbeeld gedurende tenminste vier weken na overdosering nauwkeurig gecontroleerd te worden tot herstel is opgetreden.



Algemene ondersteunende maatregelen dienen genomen te worden, samen met geëigende transfusies van bloed en bloedplaatjes. Hospitalisatie, antibiotica bescherming en het gebruik van hematologische groeifactoren dienen te worden overwogen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, antineoplastische middelen, alkylerende middelen, stikstofmosterd analogen, ATC-code: L01AA03

#### Werkingsmechanisme

Melfalan is een aromatisch stikstofmosterdderivaat met bifunctionele alkylerende werking. Via de vorming van carbonium tussenproducten uit elk van de twee bis-2-chloorethyl groepen treedt alkylering op door covalente binding aan N7 van guanine van het DNA, met als gevolg cross-linking van DNA. Replicatie van cellen wordt hierdoor verhinderd.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

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

Intraveneuze toediening kan worden gebruikt om variatie in absorptie te vermijden.

#### Distributie

##### *Parenterale toediening*

Melfalan wordt voor 69 tot 78% aan plasma eiwitten gebonden. De eiwitbinding is lineair in de range van plasmaconcentraties die normaal worden bereikt bij standaarddosering therapie. De binding wordt concentratieafhankelijk bij hoge-dosis therapie. Melfalan bindt voor ongeveer 55 tot 60% aan serum albumine en 20% is gebonden aan  $\alpha_1$ -zuur-glycoproteïne. Bovendien toonden melfalan bindingsstudies het bestaan aan van een irversibel component die wordt toegeschreven aan de alkylingsreactie met plasma-eiwitten.

Na toediening van een twee-minuten durend infuus van doses variërend van 5 tot 23 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte (ongeveer 0,1 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht) aan 10 patiënten met ovariumcarcinoom of multipel myeloom, waren de gemiddelde verdelingsvolumes bij steady state en in het centraal compartiment respectievelijk 29 liter en 12 liter.

Bij 28 patiënten met verschillende maligniteiten, waaraan doseringen van tussen de 70 en 200 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte per 2- tot 20-minuten durend infuus werden toegediend, waren de gemiddelde verdelingsvolumes bij steady state en in het centraal compartiment, respectievelijk 40 liter en 18 liter.

Na hyperthermische (39°C) perfusie van de onderste ledemaat met 1,75 mg/kg lichaamsgewicht melfalan bij 11 patiënten met gevorderd maligne melanoom, waren de gemiddelde verdelingsvolumes bij steady-state en in het centrale compartiment, respectievelijk 2,9 liter en 1,0 liter.

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

#### Biotransformatie

De chemische hydrolyse van melfalan tot monohydroxymelfalan en dihydroxymelfalan is de belangrijkste metaboliseroute in mensen. Deze metabolieten zijn inactief.

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

### Eliminatie

#### *Parenterale toediening*

Bij acht patiënten, aan wie een enkelvoudige bolusinjectie van 0,5 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht werd toegediend, werden samengestelde initiële en terminale halfwaardetijden gerapporteerd van respectievelijk 8 en 108 minuten. Piekplasma'spiegels voor monohydroxymelfalan en dihydroxymelfalan werden na respectievelijk ca. 60 minuten en 105 minuten bereikt. Een vergelijkbare halfwaardetijd van 126 minuten werd waargenomen wanneer melfalan werd toegevoegd aan het serum van de patiënt *in vitro* (37 °C), hetgeen suggereert dat spontane afbraak in plaats van enzymatisch metabolisme een belangrijke determinant van de halfwaardetijd van het geneesmiddel bij de mens zou kunnen zijn.

Na toediening van een twee-minuten durend infuus van doseringen variërend van 5 tot 23 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte (ongeveer 0,1 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht) aan tien patiënten met ovariumcarcinoom of multipel myeloom, waren de gepoelde initiële en terminale halfwaardetijden , respectievelijk 8 minuten en 80 minuten. Een gemiddelde klaring van 345 ml/minuut werd waargenomen.

Bij vijftien kinderen en elf volwassenen, die een hoge-dosis intraveneus melfalan (140 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte) kregen toegediend gecombineerd met geforceerde diurese, werden gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden gevonden van respectievelijk 7 minuten en 42 minuten. Gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden van respectievelijk 8 minuten en 80 minuten werden geregistreerd bij 28 patiënten met verschillende maligniteiten, die doseringen tussen de 70 en 200 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte met een 2- tot 20-minuten durend infuus kregen toegediend. De gemiddelde klaring was 345 ml/minuut.

Na hyperthermische (39°C) perfusie van de onderste ledemaat met 1,75 mg/kg lichaamsgewicht melfalan bij elf patiënten met gevorderd maligne melanoom werden gemiddelde initiële en terminale halfwaardetijden geregistreerd van respectievelijk 7 minuten en 42 minuten. Een gemiddelde klaring van 55 ml/minuut werd geregistreerd.

### Speciale Patiëntenpopulaties

#### *Nierfunctiestoornis*

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

#### *Ouderen*

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Mutageniteit

Melfalan is een cytostaticum en als zodanig niet uitgebreid onderzocht in preklinische studies. Evenwel is aangetoond dat het *in vitro* mutageen en *in vivo* chromosoombeschadiging geeft. Klinische gegevens over de potentiële toxiciteit van melfalan zijn vermeld in de rubrieken 4.4 en 4.6.

### Reproductie toxiciteit en vruchtbaarheid

Melfalan was teratogeen in ratten na enkelvoudige toediening in reproductie toxiciteitsstudies. Na herhaalde toedieningen was melfalan toxisch voor het moederdier, en veroorzaakte het naast afwijkingen in de nakomelingen ook intra-uteriene dood, groeivertraging en verstoorde ontwikkeling.

Een enkelvoudige dosering van melfalan in mannelijk muizen veroorzaakte cytotoxiciteit en chromosomale afwijkingen in de spermacellen. Bij vrouwelijke muizen was er een afname in het

aantal pups per worp. Na een vrijwel compleet herstel hiervan nam aan het aantal pups per worp gaandeweg weer af, hetgeen gerelateerd was aan een afname in het aantal follikels.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Poeder**

Zoutzuur (E507)

Polyvidon (E1201)

#### **Oplosmiddel**

Ethanol 96%

Watervrij natriumcitraat (E331)

Propyleenglycol

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Melfalan AmaroX is niet verenigbaar met infusoplossingen die dextrose bevatten en het wordt aanbevolen om UITSTLUITEND natriumchloride 0,9 % w/v intraveneuze infusievloeistof te gebruiken.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende flacon: 2 jaar

#### **Na reconstitutie en verdunning**

Na reconstitutie en verdunning zijn de chemische en fysische stabiliteit aangetoond voor een periode van 1 uur en 15 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 15 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 het bewaren**

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

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

**Poeder**: Heldere, type I glazen injectieflacon met flurotec gelamineerde rubberen stop en aluminium met een flip-off verzegeling. Verpakkingsgrootte: 50 mg per injectieflacon.

**Oplosmiddel**: Heldere, type I glazen injectieflacon met flurotec gelamineerde rubberen stop en aluminium met een flip-off-afdichting. Verpakkingsgrootte: 10 ml per injectieflacon.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

#### **Voorzorgsmaatregelen**

Melfalan is een actief cytotoxisch geneesmiddel voor gebruik onder leiding van een arts die ervaring heeft met het toedienen van dergelijke geneesmiddelen. Voorzichtigheid is geboden tijdens het

hanteren en bereiden. Het is aanbevolen handschoenen en andere beschermende kleding te gebruiken om contact met de huid te vermijden.

### **Veilig hanteren van Melfalan AmaroX**

Bij het hanteren van Melfalan formuleringen moeten de richtlijnen voor het hanteren van cytotoxische geneesmiddelen worden gevolgd.

### **Bereiding van Melfalan AmaroX-oplossing:**

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

#### Reconstitutie

Het is belangrijk dat zowel het gevriesdroogde poeder/de gevriesdroogde 'koek' als het meegeleverde oplosmiddel op kamertemperatuur zijn alvorens met de reconstitutie te beginnen. Door het oplosmiddel in de hand op te warmen, kan de reconstitutie worden bevorderd. Voeg snel 10 ml van dit oplosmiddel als één enkele hoeveelheid toe aan de injectieflacon met het gevriesdroogde poeder en schud onmiddellijk krachtig (gedurende ongeveer 1 minuut) totdat er een heldere oplossing, zonder zichtbare deeltjes, is ontstaan. Op deze wijze moet elke injectieflacon afzonderlijk worden gereconstitueerd. De verkregen oplossing bevat het equivalent van 5 mg per ml watervrij melfalan en heeft een pH-waarde van ongeveer 6.0 tot 7.0.

Flacongrootte	Aan injectieflacon toe te voegen hoeveelheid oplosmiddel	Geschatte beschikbare hoeveelheid	Nominale concentratie per ml
50 mg	10 ml	10 ml	5 mg/ml

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

#### Vermenging

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

Aan infusiezak toe te voegen gereconstitueerde hoeveelheid	Hoeveelheid 0,9% natriumchloride-infuusvloeistof	Geschatte beschikbare hoeveelheid	Nominale concentratie per ml
10 ml (50 mg)	100 ml	110 ml	0,45 mg/ml

Na reconstitutie en verdunning zijn de chemische en fysische stabiliteit aangetoond voor een periode van 1 uur en 15 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 15 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.

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

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

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

Amarox Pharma B.V.  
Rouboslaan 32  
2252 TR Voorschoten  
Nederland

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

In het register ingeschreven onder RVG 126308.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 oktober 2021

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)