

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Melphalan Tillomed 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 mg Melphalan als Melphalanhydrochlorid.

Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 10 ml Lösungsmittel.

Jeder Milliliter der rekonstituierten Lösung enthält 5 mg Melphalan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 53,5 mg Natrium, 0,4 g Ethanol und 6,2 g Propylenglykol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Pulver: Weißes bis hellgelbes lyophilisiertes Pulver

Lösungsmittel: Klare, farblose Lösung, ohne sichtbare Partikel

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt zwischen 6,0 und 7,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Melphalan ist in herkömmlicher intravenöser Dosis zur Behandlung des multiplen Myeloms und des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms angezeigt.
2. Melphalan ist in hoher intravenöser Dosis, mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation, zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Neuroblastoms im Kindesalter angezeigt.
3. Bei Verabreichung als regionale arterielle Perfusion, ist Melphalan zur Behandlung des lokalisierten malignen Melanoms der Extremitäten oder des lokalisierten Weichteilsarkoms der Extremitäten angezeigt.

Melphalan kann in den oben genannten Indikationen allein oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Melphalan darf nur unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung hat.

In Anbetracht der Risiken und der Erfordernisse für eine umfassende unterstützende Behandlung (siehe Abschnitt 4.4) muss die Behandlung mit hochdosiertem Melphalan spezialisierten Zentren mit angemessenen Einrichtungen vorbehalten bleiben und nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Da Melphalan myelosuppressiv wirkt, sind häufige Kontrollen der Blutwerte während der Therapie unerlässlich, und die Dosierung sollte gegebenenfalls verzögert oder angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schützen Sie den Patienten während der intravenösen Verabreichung vor dem Kontakt mit der Melphalanlösung zur Injektion/Infusion (siehe Abschnitt 4.4).

Thromboembolische Ereignisse

Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason ist mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (insbesondere tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien) verbunden. Eine Thromboseprophylaxe muss mindestens in den ersten 5 Monaten der Behandlung erfolgen, insbesondere bei Patienten deren Thromboserisiko erhöht ist. Die Entscheidung zur Ergreifung antithrombotischer prophylaktischer Maßnahmen muss nach einer sorgfältigen Beurteilung der zugrundeliegenden Risikofaktoren für jeden Patienten individuell getroffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses ist die Behandlung abzubrechen und eine Standard-Antikoagulationstherapie zu beginnen. Sobald sich der Zustand des Patienten unter der Antikoagulationstherapie stabilisiert hat und jegliche Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses behandelt worden sind, kann die Behandlung mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason nach einer entsprechenden Nutzen-Risiko-Beurteilung wieder mit der ursprünglichen Dosis fortgesetzt werden. Der Patient muss die Antikoagulationstherapie während der Melphalan-Behandlung fortsetzen

Dosierung

Erwachsene

Parenterale Verabreichung

Allgemeine Hinweise

Melphalan darf nur intravenös und als regionale arterielle Perfusion angewendet werden. Bei einer Dosis über 140 mg/m², sollte Melphalan nicht ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation angewendet werden.

Bei intravenöser Verabreichung wird empfohlen, Melphalan über einen abgetupften Injektionsport langsam in eine schnell laufende Infusionslösung direkt zu injizieren. Falls eine direkte Injektion mit einer hohen Infusionsgeschwindigkeit nicht möglich ist, kann Melphalan auch in einem Infusionsbeutel verdünnt werden.

Eine mögliche Extravasation von Melphalan ist zu vermeiden. Bei schlechten peripheren Venen muss die Verwendung eines zentralen Venenkatheters erwogen werden.

Multiples Myelom:

Konventionelle Dosis

Melphalan wird intermittierend allein oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln in Dosen zwischen 8 mg/m² Körperoberfläche und 30 mg/m² Körperoberfläche in Abständen von 2 bis 6 Wochen verabreicht. Bei einigen Behandlungsschemata wird zusätzlich Prednison angewendet. Genaue Angaben zu den Behandlungsprotokollen sind der Fachliteratur zu entnehmen.

Wird Melphalan als Monotherapie verwendet, ist die übliche Dosierung 0,4 mg/kg Körpergewicht (16 mg/m² Körperoberfläche) i.v. Die Behandlung wird in entsprechenden Intervallen, z.B. einmal alle 4 Wochen wiederholt, vorausgesetzt, dass das periphere Blutbild sich zwischenzeitlich erholt hat.

Hohe Dosis

Bei der hochdosierten Verabreichung werden Einzeldosen zwischen 100 und 200 mg/m² Körperoberfläche (etwa 2,5–5,0 mg/kg KG) verwendet. Bei einer Dosis über 140 mg/m² ist jedoch die hämatopoetische Stammzelltransplantation unbedingt erforderlich.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis um 50 % reduziert werden. In Anbetracht der schweren Myelosuppression, die durch die Injektion von hochdosiertem Melphalan ausgelöst wird, sollte die Behandlung auf spezialisierte Zentren mit entsprechenden Einrichtungen beschränkt bleiben und nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortgeschrittenes Ovarialadenokarzinom

Bei intravenöser Anwendung als Monotherapie, wurde häufig eine in Abständen von vier Wochen wiederholte Dosis von 1 mg/kg KG (ca. 40 mg/m² Körperoberfläche) verwendet.

In Kombination mit anderen Zytostatika werden Dosen zwischen 0,3 mg und 0,4 mg/kg KG (12 bis 16 mg/m²) verwendet, die alle 4 bis 6 Wochen wiederholt werden.

Fortgeschrittenes Neuroblastom Dosen von 100 bis 240 mg/m² Körperoberfläche (manchmal gleichmäßig verteilt auf 3 aufeinanderfolgende Tage) mit anschließender hämatopoetischer Stammzelltransplantation wurden angewendet, entweder allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder anderen Zytostatika.

Malignes Melanom

Die regionale hypertherme Perfusion mit Melphalan wurde beim frühen malignen Melanom als Ergänzung zum chirurgischen Eingriff und bei einer fortgeschrittenen, aber lokalisierten Erkrankung als Palliativbehandlung eingesetzt. Einzelheiten zur verwendeten Perfusionstechnik und Dosierung sind der Fachliteratur zu entnehmen. Ein typischer Dosisbereich bei der Perfusion der oberen Extremitäten ist 0,6–1,0 mg/kg KG und 0,8–1,5 mg/kg KG bei den unteren Extremitäten.

Weichteilsarkome

Die regionale hypertherme Perfusion mit Melphalan wurde in allen Stadien des lokalisierten Weichteilsarkoms angewendet, gewöhnlich in Kombination mit einem chirurgischen Eingriff. Einzelheiten zur verwendeten Perfusionstechnik und Dosierung sind der Fachliteratur zu entnehmen. Ein typischer Dosisbereich bei der Perfusion der oberen Extremitäten ist 0,6–1,0 mg/kg KG und 1–1,4 mg/kg KG bei den unteren Extremitäten. Melphalan wurde auch zusammen mit Actinomycin D verabreicht; Einzelheiten zu den Dosierungsschemata sind in der wissenschaftlichen Fachliteratur nachzulesen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Mit herkömmlicher Dosierung ist Melphalan bei Kindern nur selten indiziert. Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

Hohe Dosen von Melphalan in Verbindung mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation wurden in der Behandlung von Neuroblastom bei Kindern eingesetzt. Für die Behandlung können Dosierungsrichtlinien auf Basis der Körperoberfläche angewendet werden.

Bitte beachten Sie auch den Abschnitt über Propylenglykol in Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Obwohl Melphalan bei älteren Patienten häufig in konventioneller Dosierung eingesetzt wird, liegen keine spezifischen Daten zur Anwendung in dieser Subgruppe von Patienten vor.

Zur Anwendung von hochdosiertem Melphalan bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Bevor eine Therapie mit hochdosiertem Melphalan begonnen wird, müssen daher ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion der Patienten sichergestellt sein.

Die nur begrenzt verfügbaren Daten unterstützen keine spezifischen Empfehlungen zur Dosisanpassung bei älteren Patienten, die Melphalan i.v. erhalten. Es wird empfohlen, die aktuelle Praxis der Dosisanpassung auf Grundlage des Allgemeinzustands des älteren Patienten und des Grades der Myelosuppression während der Therapie fortzusetzen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Melphalan-Clearance kann, auch wenn sie unterschiedlich ist, bei eingeschränkter Nierenfunktion verringert sein.

Die derzeit verfügbaren pharmakokinetischen Daten rechtfertigen keine absolute Empfehlung einer Dosisreduktion bei Anwendung von Melphalan bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Es ist jedoch ratsam, zu Behandlungsbeginn eine reduzierte Dosis anzuwenden, bis die Verträglichkeit gesichert ist. Bei konventioneller intravenöser Dosierung von Melphalan (8-40 mg/m² Körperoberfläche) wird empfohlen, die Dosis anfänglich um 50 % zu verringern und anschließend an den Grad der hämatologischen Suppression anzupassen.

Bei hohen intravenösen Dosen von Melphalan (100 bis 240 mg/m² Körperoberfläche) ist die Notwendigkeit einer Dosisreduktion vom Ausmaß der Niereninsuffizienz und von therapeutischen Erfordernissen abhängig, außerdem davon, ob hämatopoetische Stammzellen reinfundiert werden. Als Anhaltspunkt für die Anwendung von hochdosiertem Melphalan ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) gilt üblicherweise eine Dosisreduktion von 50 %.

Bei Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Behandlung mit hochdosiertem Melphalan ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht zu empfehlen. Sogar bei dialyseabhängigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde hochdosiertes Melphalan mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation erfolgreich eingesetzt. Einzelheiten sind der relevanten Fachliteratur zu entnehmen.

Bitte beachten Sie auch den Abschnitt über Propylenglykol in Abschnitt 4.4.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bitte beachten Sie auch den Abschnitt über Propylenglykol in Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Injektion/Infusion

Hinweise zur Rekonstitution und gegebenenfalls Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6

Nach der Rekonstitution muss das Aussehen des Arzneimittels eine klare Lösung sein, siehe Abschnitt 6.6.

Melphalan kann bei Auftreten einer Extravasation lokale Gewebeschäden verursachen und darf daher nicht direkt in eine periphere Vene injiziert werden. Es wird empfohlen, Melphalan-Injektionslösung durch langsame Injektion in eine schnell laufende intravenöse Infusion über einen abgetupften Injektionsport oder über einen zentralen Venenkatheters zu verabreichen.

Wird hochdosiertes Melphalan als Injektion mit oder ohne Transplantation (autologes Knochenmark, allogenes Knochenmark oder hämatopoetische Stammzellen) verabreicht, wird die Verabreichung über einen zentralen Venenkatheters empfohlen, da es bei peripherer Verabreichung zu Extravasation und nachfolgenden lokalen Gewebeschäden kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Zu Details bezüglich einer regionalen arteriellen Perfusionstherapie wird auf die Anwendungshinweise in der Fachliteratur verwiesen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Melphalan ist ein zytotoxisches Arzneimittel, das zur allgemeinen Klasse der alkylierenden Substanzen gehört.

Melphalan muss unter der Leitung eines onkologischen Fachdienstes verabreicht werden, der über die Möglichkeit verfügt, die klinisch-biochemischen und hämatologischen Auswirkungen während und nach der Verabreichung regelmäßig zu überwachen.

In Anbetracht der damit verbundenen Risiken und dem Ausmaß der supportiven Therapie darf die Verabreichung von hochdosiertem Melphalan nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Wie bei jeder Hochdosis-Chemotherapie sind Vorsichtsmaßnahmen zur Verhinderung des Tumorlyse-Syndroms zu treffen.

Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann potenziell Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hervorrufen. Impfungen mit Lebendimpfstoffen werden daher nicht empfohlen.

Augen, Haut und Schleimhäute der Patienten müssen vor dem Kontakt mit der Melphalanlösung zur Injektion/Infusion oder der rekonstituierten Lösung geschützt werden.

Da Melphalan myelosuppressiv wirkt, sind während der Behandlung häufige Kontrollen des Blutbilds mit einer entsprechenden Therapieunterbrechung oder Dosisanpassung zwingend erforderlich.

Melphalan kann bei Extravasation lokale Gewebeschäden verursachen und darf daher nicht direkt in eine periphere Vene injiziert werden.

Bei Patienten, die hochdosiertes Melphalan erhalten, muss eine prophylaktische Gabe von Antiinfektiva und nach Bedarf die Verabreichung von Blutprodukten in Erwägung gezogen werden. Bevor eine Therapie mit hochdosiertem Melphalan begonnen wird, müssen ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion sichergestellt sein.

Melphalan ist bei Patienten mit vorangegangener Strahlen- oder Chemotherapie mit Vorsicht anzuwenden, da das Risiko einer erhöhten Knochenmarkstoxizität besteht.

Wie bei jeder zytotoxischen Chemotherapie müssen während der Behandlung mit Melphalan angemessene Maßnahmen zur Empfängnisverhütung getroffen werden, bei Männern bis zu drei Monaten und bei Frauen bis zu sechs Monaten nach Beendigung der Behandlung. Bei Ovarialkarzinom werden nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen.

Überwachung

Die Hauptnebenwirkung ist Knochenmarkdepression mit Leukopenie und Thrombozytopenie. Der Zeitpunkt der maximalen Depression ist unterschiedlich, und es muss sowohl während als auch nach der Behandlung sorgfältig auf die Überwachung der Blutwerte geachtet werden, um die Möglichkeit einer übermäßigen Myelosuppression und einer irreversiblen Knochenmarksaplasie zu vermeiden. Die Blutwerte können auch nach Abbruch der Therapie weiterhin absinken, daher muss die Behandlung beim ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Abfalls der Leukozyten- oder Thrombozytenwerte vorübergehend unterbrochen werden.

Bei hohen intravenösen Melphalan-Dosen in Verbindung mit autologer Knochenmarktransplantation wird die Inzidenz von Diarrhoe, Erbrechen und Stomatitis zur dosislimitierende Toxizität. Durch Vorbehandlung mit Cyclophosphamid kann der Schweregrad einer durch hochdosiertes Melphalan induzierten gastrointestinalen Schädigung möglicherweise vermindert werden. Einzelheiten hierzu sind der Fachliteratur zu entnehmen.

Thromboembolische Ereignisse

Patienten, die mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombose und Lungenembolie (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko scheint in den ersten 5 Monaten der Therapie am größten zu sein, insbesondere bei Patienten mit zusätzlichen thrombotischen Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Hypertonie, Hyperlipidämie und Thrombose in der Anamnese). Diese Patienten müssen engmaschig überwacht werden, und es müssen Maßnahmen zur Minimierung aller modifizierbaren Risikofaktoren ergriffen werden. Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe und Dosierung/Antikoagulationstherapie finden sich in Abschnitt 4.2.

Patienten und Ärzten wird empfohlen, auf die Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie zu achten. Die Patienten müssen angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Arm- oder Beinschwellungen entwickeln. Tritt bei einem Patienten ein thromboembolisches Ereignis auf, ist die Behandlung sofort abzubrechen und die Standard-Antikoagulationstherapie einzuleiten. Sobald sich der Patient unter der Antikoagulationstherapie stabilisiert hat und etwaige Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses behandelt wurden, kann Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason in Abhängigkeit von einer Nutzen-Risiko-Bewertung in der ursprünglichen Dosis wieder aufgenommen werden. Der Patient sollte die Antikoagulationstherapie während des gesamten Behandlungsverlaufs fortsetzen.

Neutropenie und Thrombozytopenie

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit neu diagnostizierten multiplem Myelom, die mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason behandelt wurden, wurde eine erhöhte Rate an hämatologischen Toxizitäten, insbesondere Neutropenie und Thrombozytopenie, beobachtet. Patienten und Ärzten wird empfohlen, auf Anzeichen und Symptome von Blutungen, einschließlich Petechien und Epistaxen, zu achten, insbesondere bei Patienten, die die beschriebenen Kombinationspräparate erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Mutagenität

Melphalan ist im Tierversuch mutagen. Bei mit Melphalan behandelten Patienten wurden Chromosomenaberrationen beobachtet. Melphalan hat sich im Tierversuch als karzinogen erwiesen (Abschnitt 5.3) und die Möglichkeit einer ähnlichen Wirkung muss bei der Planung der Langzeitbehandlung des Patienten berücksichtigt werden.

Eine Unterdrückung der Ovarialfunktion mit daraus resultierender Amenorrhoe tritt bei einer erheblichen Anzahl prämenopausaler Patientinnen auf. Einige Tierstudien weisen darauf hin, dass Melphalan die Spermatogenese beeinträchtigen kann. Daher ist es möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten eine vorübergehende oder dauerhafte Sterilität verursachen kann.

Karzinogenität

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS)

Melphalan, wie auch andere Alkylierungsmittel, hat sich beim Menschen als leukämogen erwiesen, insbesondere bei älteren Patienten nach langer Kombinations- und Strahlentherapie.

Nach Anwendung von Melphalan bei Amyloidose, malignem Melanom, multiplem Myelom, Makroglobulinämie, Kälteagglutinin-Krankheit und Ovarialkarzinom wurden Fälle von akuter Leukämie beschrieben.

Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit alkylierenden Substanzen einschließlich Melphalan behandelt wurden, war die Inzidenz von akuter Leukämie im Vergleich zu einer Behandlungsgruppe, die solche Substanzen nicht erhielt, signifikant erhöht.

Wenn eine Therapie mit Melphalan in Betracht gezogen wird, muss zuvor das leukämogene Risiko gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden insbesondere dann, wenn die Anwendung von Melphalan in Kombination mit Thalidomid oder Lenalidomid und Prednison in Betracht gezogen wird, da sich gezeigt hat, dass diese Kombinationen das leukämogene Risiko erhöhen

können. Vor, während und nach der Behandlung müssen die Ärzte den Patienten daher sorgfältig im Rahmen der üblichen Messverfahren für die Krebsfrüherkennung untersuchen und bei Bedarf eine Therapie einleiten.

Solide Tumore

Die Anwendung alkylierender Mittel, wurde mit der Entstehung eines zweiten Primärtumors (SPM) in Verbindung gebracht. Insbesondere bei Anwendung von Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison sowie in geringerem Ausmaß in Kombination mit Thalidomid und Prednison wurde es mit einem erhöhten Risiko solider SPM bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom in Verbindung gebracht.

Vor der Verabreichung von Melphalan sollten die Eigenschaften des Patienten (z.B. Alter, ethnische Zugehörigkeit), die primäre Indikation und die Behandlungsmodalitäten (z.B. Strahlentherapie, Transplantation) sowie umgebungsbedingte Risikofaktoren (z. B. Tabakkonsum) beurteilt werden. Das Risiko muss gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden, wenn die Anwendung von Melphalan in Betracht gezogen wird.

Empfängnisverhütung

Aufgrund des erhöhten Risikos einer venöser Thromboembolie bei Patienten, die mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder in Kombination mit Thalidomid und Prednison oder Dexamethason behandelt werden, werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen. Nimmt eine Patientin derzeit ein orales Kombinationspräparat ein, sollte sie zu einer anderen zuverlässigen Kontrazeptionsmethode wechseln (d.h. auf eine ovulationshemmende Progesteron-Pille wie Desogestrel, eine Barrieremethode usw.). Das Risiko einer venösen Thromboembolie besteht noch 4-6 Wochen nach Absetzen des kombinierte oralen Kontrazeptivums.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörungen sollte die Initialdosis um 50 % reduziert werden wobei die weitere Dosierung entsprechend dem hämatologischen Verlauf erfolgt. Diese Patienten sollten engmaschig auf eine urämische Knochenmarksuppression überwacht werden. Eine vorübergehende signifikante Erhöhungen des Blutharnstoffs wurden in den frühen Stadien der Behandlung bei Myelompatienten mit Nierenschäden beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

5 % Ethanol (Alkohol)

Dieses Arzneimittel enthält 5 % Ethanol (Alkohol), das entspricht 0,4 g pro Durchstechflasche.

Für alkoholabhängige Menschen kann diese Menge gesundheitsschädlich sein.

Dies muss bei schwangeren Frauen, Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie berücksichtigt werden.

Propylenglykol

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglykol, das Symptome wie nach Alkoholkonsum verursachen kann.

Bei Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist ärztliche Überwachung erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung mit einem beliebigen Substrat für Alkoholdehydrogenase wie Ethanol kann bei Kindern unter 5 Jahren Nebenwirkungen hervorrufen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 53,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Sieben Durchstechflaschen entsprechen der niedrigsten Anzahl von Durchstechflaschen, bei denen der Grenzwert von 17 mmol (391 mg) Natrium erreicht/überschritten wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen bei immungeschwächten Personen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nalidixinsäure

Die gleichzeitige Anwendung von Nalidixinsäure mit hochdosiertem intravenösem Melphalan hat bei Kindern zu hämorrhagischer Enterokolitis mit letalem Ausgang geführt. Eine Behandlung mit Melphalan in Kombination mit Nalidixinsäure ist zu vermeiden.

Busulfan

Bei Kindern und Jugendlichen wurde bei der Anwendung von Busulfan-Melphalan berichtet, dass die Verabreichung von Melphalan weniger als 24 Stunden nach der letzten oralen Verabreichung von Busulfan die Entwicklung von Toxizitäten beeinflussen kann.

Cyclosporin

Nach Knochenmarktransplantationen ist bei Patienten, die mit hochdosiertem intravenösem Melphalan behandelt wurden, eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion beobachtet worden, wenn anschließend Cyclosporin zur Verhütung einer Graft-versus-Host-Reaktion gegeben wurde.

Ethanol: Bitte beachten Sie den Abschnitt über Propylenglykol in Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen im gebärfähigen Alter

Wie bei allen Behandlungen mit Zytostatika müssen während der Behandlung mit Melphalan angemessene Maßnahmen zur Empfängnisverhütung getroffen werden, bei Männern bis zu drei Monaten und bei Frauen bis zu 6 Monaten nach Beendigung der Behandlung. Bei einem Ovarialkarzinom ist die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva zu vermeiden.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur wenige Daten zur Anwendung von Melphalan bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, aber aufgrund der mutagenen Eigenschaften und der strukturellen Ähnlichkeit von Melphalan mit bekannten teratogenen Substanzen ist es möglich, dass Melphalan bei Kindern von behandelten Patienten angeborene Fehlbildungen verursacht.

Melphalan sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, vor allem nicht im ersten Trimenon, es sei denn, der Arzt hält dies für unbedingt erforderlich. In jedem Fall muss die potenzielle Gefahr für den Fötus gegen den zu erwartenden Nutzen für die Mutter abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Melphalan oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund seiner mutagenen Eigenschaften ist Melphalan während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Melphalan verursacht bei Frauen in der Prämenopause eine Unterdrückung der Ovarialfunktion, die bei einer signifikanten Anzahl von Patientinnen in der Prämenopause zu einer Amenorrhoe führt.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Melphalan negative Auswirkungen auf die Spermatogenese haben kann (siehe Abschnitt 5.3). Es ist daher möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten eine vorübergehende oder dauerhafte Sterilität verursachen kann.

Männlichen Patienten, die mit Melphalan behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung mit Melphalan und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Beginn der Behandlung über eine Spermakonservierung beraten zu lassen, da die Möglichkeit einer therapiebedingten irreversiblen Infertilität durch die Behandlung mit Melphalan besteht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Melphalan auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor. Aufgrund des pharmakologischen Profils ist eine solche Wirkung nicht zu erwarten. Bei der Beratung von Patienten, die wegen maligner Erkrankungen behandelt werden, wird empfohlen, ihren allgemeinen Gesundheitszustand zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Für dieses Arzneimittel existiert keine klinische Dokumentation nach heutigen Maßstäben, die zur Häufigkeitsbestimmung der Nebenwirkungen herangezogen werden könnte. Die Inzidenz der Nebenwirkungen kann sich je nach Anwendungsgebiet, Dosierung und Kombination mit anderen therapeutischen Substanzen unterscheiden

Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	sekundäre akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie ¹ und Anämie führt.
	Selten	hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit ² (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose (einschließlich Berichte von Fällen mit tödlichem Verlauf)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bei hoher Dosis: Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen; Stomatitis
	Selten	Stomatitis bei konventioneller Dosierung
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Leberfunktionsstörungen, die von abnormen Leberwerten bis hin zu klinischen Manifestationen wie Hepatitis und Ikterus reichen, Venenverschlusskrankheit nach Behandlung mit hoher Dosierung.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie bei hoher Dosierung
	Häufig	Alopezie bei konventioneller Dosierung

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Selten	makulopapulöse Hautausschläge und Pruritus (siehe Erkrankungen des Immunsystems)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ³	Sehr häufig	Muskelatrophie, Muskelfibrose, Myalgie, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
	Häufig	Kompartmentsyndrom
	Nicht bekannt	Muskelnekrose, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Anstieg des Harnstoffs im Blut ⁴
	Gelegentlich	akute Nierenschädigung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Azoospermie und Amenorrhoe
Gefäßerkrankungen ⁵	Nicht bekannt	tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	vorübergehendes subjektives Hitzegefühl und/oder Kribbeln
	Häufig	Entzündung der Schleimhäute (Mukositis)

¹Bei älteren Patienten mit neu diagnostizierten multiplem Myelom, die mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason behandelt wurden, wurde eine erhöhte Rate an hämatologischen Toxizitäten, insbesondere Neutropenie und Thrombozytopenie, beobachtet.

²Allergische Reaktionen wie Urtikaria, Ödem, Hautausschläge und anaphylaktischer Schock treten gelegentlich nach der Initial- und Folgebehandlung auf, insbesondere bei der intravenösen Behandlung mit Melphalan. In seltenen Fällen wurde über Herzstillstand im Zusammenhang mit den allergischen Reaktionen berichtet.

³Nur bei Melphalan-Infusion nach Verabreichung regionaler Perfusion der Extremitäten.

⁴Eine vorübergehend signifikante Erhöhung des Blutharnstoffs wurde in den frühen Stadien der Melphalantherapie bei Myelompatienten mit Nierenschäden beobachtet.

⁵Zu den klinisch wichtigen Nebenwirkungen bei der Anwendung von Melphalan in Kombination mit Thalidomid und Prednison oder Dexamethason und in geringerem Maße bei Melphalan mit Lenalidomid und Prednison gehören: tiefe Venenthrombose und Lungenembolie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sind die wahrscheinlichsten Anzeichen einer akuten oralen Überdosierung. Die unmittelbaren Folgen einer akuten intravenösen Überdosierung sind Übelkeit und Erbrechen. Es kann auch zu einer Schädigung der gastrointestinalen Schleimhaut kommen und Diarrhoe, manchmal hämorrhagisch, wurde nach einer Überdosierung, berichtet. Die toxische Hauptwirkung ist eine Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt.

Therapie

Soweit erforderlich, sind allgemein unterstützende Maßnahmen zusammen mit entsprechenden Blut- und Thrombozytentransfusionen einzuleiten. Außerdem kommen stationäre Behandlung, Antibiotikaschutz und die Anwendung von hämatologischen Wachstumsfaktoren in Betracht.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Das Blutbild muss nach der Überdosierung mindestens vier Wochen lang bis zum Nachweis einer Erholung engmaschig kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, alkylierende Mittel, Stickstofflost-Analoga, ATC-Code: L01AA03

Wirkmechanismus

Melphalan ist ein bifunktionelles Alkylans mit einigen immunosuppressiven Eigenschaften. Die Bildung von Carbonium-Zwischenstufen aus beiden Bis-2-Chlorethylgruppen ermöglicht die Alkylierung durch kovalente Bindung mit dem Stickstoff in Position 7 des in der DNA enthaltenen Guanins. Durch die so entstandene Quervernetzung der beiden DNA-Stränge wird die Zellreplikation verhindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von oralem Melphalan ist individuell sehr unterschiedlich sowohl hinsichtlich der Zeit bis zum Nachweis von Melphalan im Plasma als auch bezüglich der maximalen Plasmakonzentration.

In Studien zur absoluten Bioverfügbarkeit von Melphalan betrug die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit zwischen 56 % und 85 %.

Zur Vermeidung der resorptiven Variabilität in Verbindung mit einer myeloablativen Behandlung kann die Verabreichung intravenös erfolgen.

Verteilung

Melphalan ist in mäßigem Umfang an Plasmaproteine gebunden, die berichtete prozentuale Bindung reicht von 69 % bis 78 %. Es gibt Hinweise darauf, dass die Proteinbindung im Bereich der üblicherweise bei einer Standarddosistherapie erreichten Plasmakonzentrationen linear ist, bei den im Rahmen einer Hochdosistherapie erreichten Konzentrationen jedoch konzentrationsabhängig werden kann. Serum-Albumin ist das wichtigste Bindungsprotein und macht etwa 55 bis 60 % der Bindung aus, 20 % sind an das saure α 1-Glykoprotein gebunden. Zusätzlich haben Studien zur Bindung von Melphalan gezeigt, dass eine irreversible Komponente besteht, die der Alkylierungsreaktion mit den Plasmaproteinen zuzuschreiben ist.

Nach Verabreichung von Dosen zwischen 5 und 23 mg/m² Körperoberfläche (ca. 0,1 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht) als Infusion über 2 Minuten an 10 Patienten mit Ovarialkarzinom bzw. multiplem Myelom betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State $29,1 \pm 13,6$ Liter und das Volumen des zentralen Kompartiments $12,2 \pm 6,5$ Liter.

Bei 28 Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen, die Dosen von 70 bis 200 mg/m² Körperoberfläche als Infusion über 2 bis 20 Minuten erhielten, betrug das mittlere Volumen für die Verteilung im Steady State $40,2 \pm 18,3$ Liter und für das zentrale Kompartiment $18,2 \pm 11,7$ Liter.

Nach hyperthermer (39 °C) Perfusion der unteren Extremitäten mit 1,75 mg/kg KG wurden bei 11 Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom mittlere Verteilungsvolumina im Steady State und im zentralen Kompartiment von $2,87 \pm 0,8$ Liter bzw. $1,01 \pm 0,28$ Liter registriert.

Melphalan überwindet in begrenztem Ausmaß die Blut-Hirn-Schranke. In mehreren im Rahmen klinischer Studien entnommenen Liquorproben wurden keine messbaren Arzneimittelmengen gefunden. Nur in einer Einzelstudie mit höheren Dosen bei Kindern fanden sich geringe Konzentrationen (~ 10 % der Plasmakonzentrationen).

Biotransformation

In-vivo- und *in-vitro*- Daten deuten darauf hin, dass der spontane Abbau und nicht die enzymatische Metabolisierung der entscheidende bestimmende Faktor für die Halbwertszeit des Medikaments beim Menschen ist.

Die Metaboliten Monohydroxy-Melphalan und Dihydroxy-Melphalan wurden im Plasma nachgewiesen, mit Höchstwerten nach 60 Minuten bzw. 105 Minuten.

Elimination

Bei 13 Patienten, die Melphalan oral in einer Dosierung von 0,6 mg/kg KG erhielten, betrug die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma 90 ± 57 Minuten, wobei 11 % des Wirkstoffs im 24-Stunden-Urin nachgewiesen wurden.

Bei 8 Patienten, die eine einzelne Bolus-Dosis von 0,5 bis 0,6 mg/kg KG erhielten, wurden zusammengefasste initiale und terminale Halbwertszeiten von $7,7 \pm 3,3$ Minuten bzw. $108 \pm 20,8$ Minuten berichtet.

Nach Verabreichung von Dosen zwischen 5 und 23 mg/m² Körperoberfläche (ca. 0,1 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht) als Infusion über 2 Minuten an 10 Patienten mit Ovarialkarzinom bzw. multiplem Myelom betrugen die gepoolten initialen bzw. terminalen Halbwertszeiten $8,1 \pm 6,6$ Minuten bzw. $76,9 \pm 40,7$ Minuten. Die mittlere Clearance wurde mit $342,7 \pm 96,8$ ml/min angegeben.

Bei 15 Kindern und 11 Erwachsenen, die intravenös hochdosiertes Melphalan (140 mg/m² KÖF) bei forcierter Diurese erhielten, wurden mittlere initiale und terminale Halbwertszeiten von $6,5 \pm 3,6$ Minuten bzw. $41,4 \pm 16,5$ Minuten gemessen. Bei 28 Patienten, die wegen verschiedener maligner Erkrankungen Melphalan-Dosen zwischen 70 und 200 mg/m² Körperoberfläche als Infusion über 2 bis 20 Minuten erhielten, betrug die mittlere initiale bzw. terminale Halbwertszeit $8,8 \pm 6,6$ Minuten bzw. $73,1 \pm 45,9$ Minuten. Die mittlere Clearance betrug $581,5 \pm 182,9$ ml/min.

Nach hyperthermer (39 °C) Perfusion der unteren Extremitäten mit 1,75 mg/kg KG bei 11 Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom betrugen die mittleren initialen und terminalen Halbwertszeiten $3,6 \pm 1,5$ Minuten bzw. $46,5 \pm 17,2$ Minuten. Die mittlere Clearance wurde mit $55,0 \pm 9,4$ ml/min angegeben.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Melphalan-Clearance kann bei eingeschränkter Nierenfunktion verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ältere Patienten

Es wurde keine Korrelation zwischen dem Alter und der Melphalan-Clearance bzw. der terminalen Eliminationshalbwertszeit von Melphalan gezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

Melphalan ist in Tieren mutagen.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionsstudien an Ratten mit einer einzigen intraperitonealen Injektion von Melphalan in einer Dosis, die dem 0,48-fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen entspricht, ergaben embryoletale und teratogene Wirkungen. Zu den kongenitalen Anomalien gehörten Anomalien des Gehirns (Unterentwicklung, Deformation, Meningocele und Encephalocele), des Auges (Anophthalmus und Mikrophthalmus), Verkleinerung des Unterkiefers und des Schwanzes, sowie Hepatocele. Hohe fötale Verluste und fötale Anomalien wurden nach einer Exposition mit einer Mindestdosis des 0,48-fachen der MRHD und des 0,81-fachen der MRHD am 6. bzw. 9. bzw. 13. Tag, beobachtet. Eine Einzeldosis des 2,42-fachen der MRHD an den Tagen 12 bis 14 führte zur Embryoletalität (30 %), aber nicht zu fötalen Anomalien (siehe Abschnitt 4.6).

Fruchtbarkeitsstudien

Bei Mäusen zeigte Melphalan bei klinisch relevanten Dosen Auswirkungen auf das Reproduktionssystem, die auf Zytotoxizität in bestimmten Keimzellstadien bei männlichen Tieren zurückzuführen sind, und die in postmeiotischen Keimzellen, insbesondere in Spermatiden im mittleren bis späten Stadium zu dominanten letalen Mutationen und erblichen Translokationen führten.

Die weiblichen Tiere erhielten Melphalan in klinisch relevanten Dosen und wurden dann für den größten Teil ihrer reproduktiven Lebensphase mit unbehandelten männlichen Tieren zusammen untergebracht. Im ersten Intervall nach der Behandlung kam es zu einer signifikanten Reduktion der Wurfgröße, gefolgt von einer fast vollständigen Erholung. Danach war ein allgemeiner Rückgang der Wurfgröße zu beobachten. Gleichzeitig wurde ein Rückgang des Anteils produktiver weiblicher Tiere festgestellt, was auf eine induzierte Reduktion der Anzahl kleiner Follikel zurückgeführt wurde (siehe Abschnitt 4.6).

Genotoxizität

Melphalan wurde in mehreren Kurzzeitstudien sowohl in vitro als auch in vivo auf Genotoxizität getestet.

Bei Mäusen führte die intraperitoneale Verabreichung von Melphalan in Dosen, die dem 0,10- bis 3,25-fachen der MRHD entsprachen, zu einer erhöhten Rate an dominanten letalen Mutationen, Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatid-Austausch, Mikronuklei und DNA-Strangbrüchen.

Die beobachteten Mutationen entstanden vorwiegend durch große Deletionen in den postspermatogonialen Zellen, während in den spermatogonialen Zellen andere Arten von mutagenen Mechanismen vorherrschten.

Diese In-vivo-Daten werden durch In-vitro-Studien gestützt, die zeigen, dass die Behandlung von Zellkulturen mit Melphalan (in Konzentrationen von 0,1 bis 25 μM) ebenfalls DNA-Schäden verursachten.

Darüber hinaus induzierte Melphalan Aneuploidie und geschlechtsgebundene rezessive tödliche Mutationen bei Drosophila sowie Mutationen bei Bakterien. Im Ames-Test war es bei Konzentrationen von 200 $\mu\text{g/Platte}$ und mehr bei allen Stämmen positiv. Die mutagene Aktivität von Melphalan war in Anwesenheit von S9-metabolisierenden Leberpräparaten um das 3-fach erhöht, was unerwartet ist, da davon ausgegangen wird, dass Melphalan keine Leberaktivierung benötigt, um eine zytotoxische Wirkung zu erzielen.

Karzinogenität

Melphalan ist ein direkt wirkender Alkylierungsstoff, der über einen genotoxischen Mechanismus krebserregend ist, was durch Tierstudien hinreichend belegt ist.

Bei Ratten wurde nach intraperitonealer Verabreichung von Melphalan in Dosen vom 0,15-1,61-fachen der MRHD über die Entwicklung neoplastischer Tumore berichtet; bei Mäusen wurde das karzinogene Potenzial bei Dosen vom 0,02-1,39-fachen der MRHD beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Povidon

Salzsäure, verdünnt (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel

Natriumcitrat-Dihydrat

Propylenglykol (E1520)

Ethanol

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Melphalan ist nicht kompatibel mit Infusionslösungen, die Dextrose enthalten, und es wird empfohlen, dass nur Natriumchlorid (0,9 %) 9 mg/ml Injektionslösung verwendet wird.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver und Lösungsmittel, ungeöffnet: 3 Jahre

Rekonstituierte Lösung: Nach der Rekonstitution ist das Produkt sofort zu verwenden. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen. Melphalan hat nur begrenzte Haltbarkeit und die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt bei Temperaturerhöhung rasch zu.

Rekonstituierte und weiter verdünnte Lösung zur Infusion: Die maximale Zeit vom Beginn der Rekonstitution bis zum Ende der Infusion darf 1,5 Stunden bei Raumtemperatur (etwa 25 °C) nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Klarglas-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Bromobutyl-Gummistopfen mit fluorierter Polymerbeschichtung und einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium mit orangefarbenem Polypropylen-Knopf. Die Durchstechflaschen sind möglicherweise sowohl mit als auch ohne Schrumpffolie überzogen verfügbar.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 50 mg Melphalan

Lösungsmittel: Klarglas-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Bromobutyl-Gummistopfen mit fluorierter Polymerbeschichtung und einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium mit orangefarbenem Polypropylen-Knopf.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 10 ml

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es sind die Verfahren zur sicheren Handhabung und Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln zu beachten:

- Die Mitarbeiter sind in der Rekonstitution des Arzneimittels zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Mitarbeiter müssen bei der Rekonstitution des Präparats geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen.
- Alle Gegenstände, die zur Verabreichung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich der Handschuhe, sind in Abfallbehältern für kontaminiertes Material einer Hochtemperaturverbrennung zuzuführen. Flüssigabfall kann mit viel Wasser abgeleitet werden.

Falls Melphalan versehentlich in die Augen kommt, ist sofort eine Augenspülung mit Natriumchlorid-Augenbad oder viel Wasser vorzunehmen und es muss unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden. Bei Hautkontakt sind die betroffenen Stellen sofort mit Seife und viel kaltem Wasser abzuwaschen und es muss unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden. Verschüttete Lösung muss sofort mit einem feuchten Papiertuch aufgewischt werden, das anschliessend sicher entsorgt werden muss. Die kontaminierten Flächen müssen mit reichlich Wasser abgewaschen werden.

Rekonstitution:

Melphalan muss bei Raumtemperatur (etwa 25 °C) mit dem beigegeführten Lösungs- und Verdünnungsmittel hergestellt werden.

Es ist wichtig, dass das Pulver und das bereitgestellte Lösungsmittel vor der Herstellung der Lösung Raumtemperatur (etwa 25 °C) aufweisen.

10 ml des Lösungsmittels sind auf einmal mit Hilfe einer sterilen Nadel und Spritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver zu geben. Zum Durchstechen des Stopfenverschlusses der Durchstechflasche für die Rekonstitution ist eine 21-Gauge-Nadel oder höher zu verwenden. Für ein sauberes und effektives Eindringen muss die Nadel senkrecht in den Stopfen eingeführt werden, nicht zu schnell und nicht zu fest und ohne sie zu verdrehen. Die Durchstechflasche sofort kräftig schütteln (etwa 5 Minute lang), bis eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel erreicht wird. Die schnelle Zugabe des Verdünnungsmittels und das anschließende sofortige kräftige Schütteln ist wichtig für die richtige Auflösung.

Das Schütteln der Formulierung führt zu einer erheblichen Anzahl sehr kleiner Luftblasen. Es kann 2 bis 3 Minuten dauern, bis die Luftblasen verschwinden, da die resultierende Lösung sehr dickflüssig ist. Dies kann es erschweren, die Klarheit der Lösung zu beurteilen.

Jede Durchstechflasche muss auf diese Weise einzeln rekonstituiert werden. Die so hergestellte Lösung enthält 5 mg/ml wasserfreies Melphalan. Ein Nichtbefolgen der oben genannten Vorbereitungsschritte kann zu einer unvollständigen Auflösung von Melphalan führen.

Die Melphalan-Lösung hat eine begrenzte Stabilität und muss unmittelbar vor der Anwendung hergestellt werden.

Die rekonstituierte Lösung darf nicht gekühlt werden, da dies zu Ausfällungen führt.

Beimischung

10 ml der oben genannten rekonstituierten Lösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml wasserfreiem Melphalan in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9 % Natriumchlorid-Injektion geben. Diese verdünnte Lösung gründlich mischen, um eine Nominalkonzentration von 0,45 mg/ml wasserfreiem Melphalan zu erhalten.

Wenn Melphalan in einer Infusionslösung weiter verdünnt wird, nimmt seine Stabilität ab und der Abbau mit zunehmender Temperatur rasch zu. **Wird Melphalan bei Raumtemperatur (etwa 25 °C) infundiert, darf die maximale Zeitspanne zwischen der Vorbereitung bis zum Infusionsende 1,5 Stunden nicht überschreiten.**

Melphalan ist nicht mit Dextrose-haltigen Infusionslösungen kompatibel und es wird empfohlen, nur Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu verwenden.

Bei sichtbarer Trübung oder Kristallisation in der rekonstituierten oder verdünnten Lösung muss die Zubereitung verworfen werden.

Entsorgung

Jegliche nach 1,5 Stunden nicht verwendete Lösung ist gemäß den Richtlinien zur sicheren Handhabung und Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für Zytotoxika zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 139400

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.02.2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

10.2024

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten