

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(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 0,4243 g Ethanol und 6,2148 g Propylenglycol.

Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 53,5 mg Natrium.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Melphalan ist in herkömmlicher intravenöser Dosis bei der Behandlung des multiplen Myeloms und Ovarialkarzinom angezeigt.
- Melphalan ist in hohen intravenösen Dosis, mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation, zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Neuroblastoms bei Kindern angezeigt.
- Bei Verabreichung als regionale arterielle Perfusion ist Melphalan bei der Behandlung von lokalen malignen Tumoren der Extremitäten und lokalen Sarkomen im Weichteilgewebe der Extremitäten angezeigt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Thromboembolische Ereignisse

Patienten, die mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder mit Dexamethason behandelt werden, sollten mindestens über die ersten 5 Monate der Behandlung eine Thromboseprophylaxe erhalten, insbesondere dann, wenn zusätzliche Risikofaktoren

für eine Thrombose bestehen. Die Entscheidung für eine medikamentöse Thromboseprophylaxe sollte nach sorgfältiger Berücksichtigung der zugrundeliegenden Risikofaktoren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) für den jeweiligen Patienten erfolgen.

Bei Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses ist die Behandlung abzubrechen und eine Standard-Antikoagulationstherapie einzuleiten. Hat sich der Zustand des Patienten durch die Antikoagulationstherapie stabilisiert, und eventuelle Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses wurden behandelt, darf die Behandlung mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder mit Dexamethason nur nach einer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wieder aufgenommen werden. Während der weiteren Behandlung mit Melphalan sollte die Antikoagulation des Patienten fortgeführt werden.

Dosierung

Parenterale Verabreichung:

Melphalan darf nur von einem Facharzt verordnet werden, der Erfahrung in der Behandlung von malignen Erkrankungen hat.

Wegen der myelodepressiven Wirkung von Melphalan ist während der Therapie eine regelmäßige Blutbildkontrolle, gegebenenfalls mit Behandlungsabbruch oder Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Melphalan darf nur unter sorgfältiger hämatologischer Kontrolle erfolgen. Bei einem ungewöhnlich starken Abfall der Leukozyten- oder Thrombozytenwerte sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Multiples Myelom: Melphalan wird intermittierend allein oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln verabreicht. Bei mehreren Behandlungsschemata wird zusätzlich Prednison angewendet.

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

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 die hämatopoetische Stammzelltransplantation unbedingt erforderlich. Eine ausreichende Hydratation und eine forcierte Diurese werden ebenfalls empfohlen.

Ovarialadenokarzinom: Bei intravenöser Anwendung als Monotherapie, wurde häufig eine Dosis von 1 mg/kg KG (ca. 40 mg/m² Körperoberfläche), in Abständen von 4 Wochen wiederholt, 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 (manchmal verteilt auf 3 aufeinanderfolgende Tage), mit anschließender hämatopoetischer Stammzelltransplantation wurden angewendet, allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder anderen Zytostatika.

Malignes Melanom: Die hyperthermische regionale Perfusion mit Melphalan wird im Rahmen einer adjuvanten Therapie bei malignen Melanomen im Frühstadium und zur Palliativbehandlung fortgeschrittener, aber lokalisierter Melanome angewandt.

Dosierungen und Perfusionstechniken sind der wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen. Ein typischer Dosisbereich bei der Perfusion der oberen Extremitäten ist 0,6–1,0 mg/kg KG und 0,8–1,5mg/kg KG bei den unteren Extremitäten.

Weichteilsarkome: Die regionale Perfusion mit Melphalan unter Hyperthermie wird im Allgemeinen in Kombination mit chirurgischen Maßnahmen bei der Behandlung von lokalisierten Weichteilsarkomen in allen Stadien eingesetzt. 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

Kinder und Jugendliche

Mit herkömmlicher Dosierung ist Melphalan bei Kindern nur selten indiziert. Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden. Für die Behandlung können die für Erwachsene geltenden Dosierungsrichtlinien auf Basis der Körperoberfläche angewendet werden.

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

Ältere Patienten

Melphalan wird bei älteren Patienten häufig mit herkömmlicher Dosierung eingesetzt. Spezifische Daten zur Anwendung in dieser Patientengruppe liegen jedoch nicht vor.

Die Erfahrungen mit hochdosiertem Melphalan bei älteren Patienten sind begrenzt. Bevor eine intravenöse Therapie mit hochdosiertem Melphalan begonnen wird, sollte ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion der Patienten sichergestellt sein. Die Pharmakokinetik von Melphalan i.v. zeigte keine Korrelation zwischen dem Alter und der Clearance oder terminalen Eliminationshalbwertszeit von Melphalan.

Die nur begrenzten 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Wenn Melphalan in herkömmlicher intravenöser Dosierung verwendet wird (16-40 mg/m² KG), wird empfohlen, die erste Dosis um 50 % zu verringern. Die nachfolgende Dosis richtet sich nach dem Grad der hämatologischen Suppression.

Bei hohen intravenösen Dosen von Melphalan (100 bis 240 mg/m² KG) hängt die Notwendigkeit einer Dosisreduktion vom Grad der Beeinträchtigung der Nierenfunktion ab, sowie ob die hämatopoetischen Stammzellen wieder infundiert werden und von der therapeutischen Notwendigkeit. Bei einer Dosis über 140 mg/m², sollte Melphalan nicht ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation angewendet werden.

Im Allgemeinen ist bei der Behandlung mit hochdosiertem Melphalan ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) eine 50 %-ige Dosisreduktion üblich. Bei Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Behandlung mit hochdosiertem Melphalan (über 140 mg/m²) ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht zu empfehlen.

Die Behandlung mit hochdosiertem Melphalan mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation wurde bei Dialysepatienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium mit Erfolg angewandt. Einzelheiten sind der relevanten Fachliteratur zu entnehmen.

Art der Anwendung

Injektion/Infusion

Bei intravenöser Verabreichung wird empfohlen, die Melphalan-Lösung über einen abgetupften Injektionsort langsam in eine schnelllaufende Infusionslösung direkt zu injizieren.

Wenn eine direkte Injektion in eine schnelllaufende Infusion nicht geeignet ist, kann Melphalan Injektionslösung in einem PVC-Infusionsbeutel verdünnt verabreicht werden.

Melphalan ist nicht kompatibel mit Infusionslösungen, die Dextrose enthalten, und es wird empfohlen, dass nur Natriumchlorid (0,9 %) 9 mg/ml Injektionslösung verwendet wird. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

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

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

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

Die Verabreichung von hochdosiertem Melphalan mit oder ohne autologe Knochenmarkstransplantation sollte vorzugsweise über einen zentralen Venenkatheter erfolgen.

Zu Details bezüglich einer regionale arterielle 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
- Schwere Myelosuppression (Leukozyten < 2000/mm³, Thrombozyten < 50.000/mm³)
- Melphalan darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, vor allem nicht im ersten Trimenon (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Melphalan ist ein zytotoxisches Arzneimittel, das allgemein der Klasse der alkylierenden Substanzen zuzuordnen ist. Es sollte nur von Fachärzten verschrieben werden, die über ausreichend Erfahrung in der Behandlung maligner Erkrankungen verfügen. Wie bei jeder Hochdosis-Chemotherapie sollten Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, um einem Tumorlyse-Syndrom vorzubeugen.

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

Melphalan Injektionslösung kann lokale Gewebsschäden hervorrufen, wenn es zum Auftreten von Paravasaten kommt. Konsequenterweise sollte dieses Arzneimittel daher nicht direkt in eine periphere Vene injiziert werden. Es wird geraten, dass Melphalan langsam in eine mit hoher Flussgeschwindigkeit laufende Infusion über ein geeignetes Port-Injektionssystem oder über einen zentralvenösen Zugangsweg injiziert wird.

Im Hinblick auf die Risiken und den Grad der erforderlichen supportiven Therapie bei einer Hochdosistherapie mit Melphalan sollte diese Anwendungsform auf spezialisierte Zentren mit

entsprechenden Möglichkeiten und ausreichender klinischer Erfahrung mit dieser Therapieform beschränkt bleiben.

Bei Patienten, die eine Hochdosistherapie mit Melphalan erhalten sollte die prophylaktische Anwendung von Antiinfektiva erwogen werden und Blutprodukte je nach Erfordernis verabreicht werden.

Ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion der Patienten sollte vor Einleitung einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan sichergestellt sein. Melphalan Injektionen in Dosierungen von über 140mg/m² dürfen nicht ohne die Möglichkeit zu einer unterstützenden Behandlung mit hämatopoietschen Stammzellen verabreicht werden.

Hämatologische Erkrankungen (Überwachung)

Da Melphalan eine stark myelosuppressive Substanz ist, muss eine sorgfältige Überwachung des Blutbildes erfolgen, um eine übermäßigen Myelosuppression und das Risiko einer irreversiblen Knochenmarksaplasie zu vermeiden. Da die Blutwerte nach Therapieabbruch noch weiter absinken können, muss die Therapie bei den ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Absinkens der Leukozyten- oder Thrombozytenzahl zeitweilig unterbrochen werden. Melphalan sollte bei Patienten mit vorangegangener Strahlen- oder Chemotherapie mit Vorsicht anzuwenden, da das Risiko einer erhöhten Knochenmarkstoxizität besteht.

Nierenfunktionsstörung

Die renale Clearance von Melphalan kann bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion vermindert sein, was zu einer urämischen Myelosuppression betragen kann. Die Notwendigkeit zu einer Dosisreduktion kann sich hieraus ergeben (siehe Abschnitt 4.2). Siehe auch Abschnitt 4.8 bezüglich einer Erhöhung des Harnstoffes im Blut. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die mit Melphalan 50 mg i.v. behandelt werden, kann die Harnstoffkonzentration im Blut vorübergehend erhöht sein und eine Myelosuppression verursachen. Deshalb sollte die Harnstoffkonzentration bei solchen Patienten sorgfältig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Mutagenität

Bei mit Melphalan behandelten Patienten wurden Chromosomabweichungen festgestellt.

Karzinogenität (sekundäre primäre Malignität)

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

Nach einer langen Kombinationstherapie und Strahlentherapie kann Melphalan kann bei älteren Patienten Leukämien verursachen.

Vor Beginn der Behandlung muss das leukämogene Risiko (AML und MDS) gegen den möglichen therapeutischen Nutzen abgewogen werden, vor allem, wenn die Verwendung von Melphalan in Kombination mit Thalidomid oder Lenalidomid und Prednison in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitt 5.3), da nachgewiesen wurde, dass diese Kombinationen das Leukämierisiko erhöhen.

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

Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit alkylierenden Substanzen einschließlich Melphalan behandelt wurden, traten im Vergleich zu einer Behandlungsgruppe, die solche Substanzen nicht erhielt, akute Leukämien mit signifikant erhöhter Häufigkeit auf.

Solide Tumoren

Die Anwendung von Alkylanzien wurde bei der Entwicklung von sekundären primären Malignitäten (SPM) impliziert. Insbesondere wird Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison und, in geringerem Ausmaß, mit Thalidomid und Prednison mit einem erhöhten Risiko solider SPM bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom assoziiert.

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 (einschließlich Tabakkonsum) beurteilt werden.

Empfängnisverhütung

Aufgrund des erhöhten Risikos einer venösen Thromboembolie bei Patienten mit multiplem Myelom werden orale Kontrazeptiva als Kombinationspräparate nicht empfohlen. Nimmt eine Patientin aktuell ein orales Kombinationspräparat ein, sollte sie zu einer anderen zuverlässigen Kontrazeptionsmethode wechseln, z. B. mit Gestagen als Einzelwirkstoff, wie Desogestrel-enthaltende Tabletten, oder eine Barrieremethode. Das Risiko einer venösen Thromboembolie dauert nach Absetzen eines oralen Kombinations-Kontrazeptivums weitere 4 bis 6 Wochen an.

Männern, die Melphalan 50 mg i.v. erhalten, wird für die Dauer der Behandlung mit Melphalan und bis zu 6 Monate von der Zeugung eines Kindes abgeraten. Zudem sollten sie aufgrund einer möglichen medikamenteninduzierten irreversiblen Unfruchtbarkeit vor Einleitung der Therapie hinsichtlich einer Spermienkonservierung beraten werden.

Wichtige Informationen zu anderen Komponenten usw.

Das gebrauchsfertige Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 5 Vol.-% Alkohol (Ethanol), Das sind bis zu 424,3 mg pro Dosis, entsprechend 4,79 ml Bier oder 1,99 ml Wein.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

Durch den Alkoholgehalt dieses Arzneimittels kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinträchtigt werden.

Der Alkoholgehalt in diesem Arzneimittel kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.7).

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol.

Propylenglycol kann Symptome wie nach Alkoholkonsum verursachen.

Bei Überempfindlichkeit gegenüber dieser Substanz ist die Anwendung zu vermeiden.

Dieses Arzneimittel enthält 53,5 mg Natrium pro Durchstechflasche. Dies entspricht 23 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Einnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Nalidixinsäure und hochdosiertem, intravenösem Melphalan hat bei Kindern zu hämorrhagischen Enterokolitiden mit letalem Ausgang geführt.

Zu mit Busulfan und Melphalan behandelten Kindern und Jugendlichen wurde berichtet, dass die Verabreichung von Melphalan einen Einfluss auf die Entwicklung von Toxizitäten innerhalb von 24 Stunden nach der letzten oralen Verabreichung von Busulfan haben könnte.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion wurde bei Patienten beobachtet, die vor einer Knochenmarkstransplantation mit hochdosiertem intravenösen Melphalan behandelt wurden und anschließend Ciclosporin zur Vermeidung von Graft-versus-Host-Reaktionen erhalten hatten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wie bei allen zytostatikahaltigen Chemotherapien sollten geeignete empfängnisverhütende Maßnahmen getroffen werden, wenn einer der Partner Melphalan erhält. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, sollte die Möglichkeit einer genetischen Beratung genutzt werden.

Melphalan hat eine mutagene Wirkung und kann die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Melphalan darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, vor allem nicht im ersten Trimenon. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Stillzeit

Während der Behandlung mit Melphalan darf nicht gestillt werden.

Fertilität

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

Melphalan hat eine mutagene Wirkung im Tiermodell; bei mit Melphalan behandelten Patienten wurden Chromosomenaberrationen beobachtet. 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 besteht (siehe Abschnitt 5.3).

Es gibt Hinweise aus einigen tierexperimentellen Studien, dass Melphalan unerwünschte Wirkungen auf die Spermatogenese hat. Daher ist es möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten eine vorübergehende oder dauerhafte Sterilität verursachen kann.

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Möglichkeit besteht, dass der Alkoholgehalt die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Für Melphalan gibt es keine klinische Dokumentation nach heutigen Maßstäben, die zur Bestimmung der Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen genutzt werden kann. Nebenwirkungen können nach Indikation, Dosierung sowie in Kombination unterschiedlich häufig auftreten.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: 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
---------------------------------	-------------------	-----------------------

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Häufig	Akute Leukämie (siehe auch Abschnitt 5.3) kann nach einer in der Regel langen Latenzzeit auftreten, insbesondere bei Patienten im höheren Alter nach längerer Kombinationstherapie und Strahlentherapie.
	Nicht bekannt	Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt
	Selten	Hämolytische Anämie Da Melphalan eine stark myelosuppressive Substanz ist, muss eine sorgfältige Überwachung des Blutbildes erfolgen, um eine übermäßigen Myelosuppression und das Risiko einer irreversiblen Knochenmarksaplasie zu vermeiden. Da die Blutwerte nach Therapieabbruch noch weiter absinken können, muss die Therapie bei den ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Absinkens der Leukozyten- oder Thrombozytenzahl zeitweilig unterbrochen werden.
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen (siehe auch Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes). Allergische Reaktionen wie Urtikaria, Ödem, Hautausschläge und anaphylaktischer Schock treten 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.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose (einschließlich Berichte von tödlich verlaufenden Fällen).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen, Stomatitis bei hoher Dosierung.
	Selten	Stomatitis bei herkömmlicher Dosis. Die hohe Inzidenz von Diarrhoe, Erbrechen und Stomatitis kann bei hohen intravenösen Dosierungen in Kombination mit autologen Knochenmarktransplantation dosisbegrenzend sein. Durch eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid kann der Schweregrad der durch Melphalan verursachten gastrointestinalen Störungen reduziert werden (Einzelheiten

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
		sind der relevanten Fachliteratur zu entnehmen).
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Leberfunktionsstörungen, die von abnormen Leberwerten bis hin zu klinischen Manifestationen wie Hepatitis und Ikterus reichen. Lebervenenverschlüsse nach Hochdosis-Behandlung.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie bei hoher Dosierung.
	Häufig	Alopezie bei herkömmlicher Dosierung.
	Selten	Makulopapulöse Hautausschläge und Pruritus (siehe auch Erkrankungen des Immunsystems).
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Nach parenteraler Verabreichung regionaler arterieller Perfusion der Extremitäten)	Sehr häufig	Muskelatrophie, Muskelfibrose, Myalgie, Erhöhung des CPK-Spiegels im Blut.
	Häufig	Kompartmentsyndrom
	Nicht bekannt	Muskelnekrose, Rhabdomyolyse.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Bei Patienten mit Myelom, die unter einer Nierenfunktionsstörung leiden, war zu Beginn der Behandlung mit Melphalan eine temporäre Erhöhung des Harnstoffspiegels im Blut zu beobachten.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Azoospermie und Amenorrhoe (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Tiefe Venenthrombose, Pulmonalembolie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Subjektives und vorübergehendes Wärmegefühl und/oder Kribbeln nach Gabe hoher Dosen von Melphalan über einen zentralen venösen Katheter.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die unmittelbaren Folgen einer akuten intravenösen Überdosierung sind Übelkeit und Erbrechen. Es kann zur einer Schädigung der gastrointestinalen Schleimhaut kommen und Diarrhoe, manchmal mit Hämorrhagie, wurden nach einer Überdosierung berichtet. Die toxische Hauptwirkung ist eine Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt.

Soweit erforderlich, sollten allgemein unterstützende Maßnahmen zusammen mit entsprechenden Blut- und Thrombozytentransfusionen eingeleitet werden. Außerdem kommen stationäre Behandlung, Schutz durch Antiinfektiva und die Anwendung von hämatologischen Wachstumsfaktoren in Betracht.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Das Blutbild sollte mindestens 4 Wochen lang nach der Überdosierung in kurzen Zeitabständen überwacht werden, bis zu einem Nachweis einer Erholung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Melphalan ist ein bifunktionelles Alkylans.

Die Bildung von Carbonium-Zwischenstufen durch jede der beiden 2-Chloroethylgruppen führt zur Alkylierung durch kovalente Bindung mit dem N7-Atom des Guanins der DNA, was die zwei DNA-Stränge quervernetzt und so 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 reichte die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von 56 % bis 85 %.

Eine intravenöse Verabreichung kann verwendet werden, um Variabilität bei der Resorption in Verbindung mit einer myeloablativen Behandlung zu vermeiden.

Verteilung

Melphalan ist mäßig an Plasmaproteine gebunden, die berichtete prozentuale Bindung reicht von 69 % bis 78 %. Es gibt Hinweise, dass sich die Proteinbindung linear zu den Plasmakonzentrationen verhält, die üblicherweise bei der Therapie mit der Standarddosis erreicht werden, dass jedoch die Bindung bei Therapien mit höheren Dosen von den Plasmakonzentrationen abhängig sein kann. Serum-Albumin ist das wichtigste Bindungsprotein und macht etwa 55 bis 60 % der Bindung aus, 20 % binden an α -1-Glykoproteinsäure. Zusätzlich haben Studien zur Melphalan-Bindung gezeigt, dass eine irreversible Komponente besteht, die der Alkylierungsreaktion mit den Plasmaproteinen zuzuschreiben ist.

Nach einer zwei-minütigen Infusion in Dosen von 5 bis 23 mg/m² KG (ungefähr 0,1 bis 0,6 mg/kg) bei 10 Patienten mit Ovarialkarzinom und multiplem Myelom betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State 29,1 ± 13,6 Liter und das Volumen des zentralen Kompartiments 12,2 ± 6,5 Liter.

Bei 28 Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen, die 70 bis 200 mg/m² als zwei-minütige bis 20-minütige Infusion erhielten, betrug das mittlere Volumen für die Verteilung im Steady State 40,2 ± 18,3 Liter und für das zentrale Kompartiment 18,2 ± 11,7 Liter.

Nach hyperthermischer (39 °C) Perfusion der unteren Extremitäten mit Melphalan bei 1,75 mg/kg Körpergewicht bei 11 Patienten mit einer anderen Tumorerkrankung (fortgeschrittenes malignes Melanom) betrug das mittlere Verteilungsvolumen für Steady-State und zentrales Kompartiment 2,87 ± 0,8 l bzw. 1,01 ± 0,28 l.

Melphalan durchdringt in begrenztem Maße die Blut-Hirn-Schranke. Mehrere Untersucher haben in Proben des zerebrospinalen Liquors keine messbare Menge des Arzneimittels 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 sein könnte.

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 wiederhergestellt 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 Injektion von Melphalan wurden Monohydroxymelphalan und Dihydroxymelphalan im Plasma der Patienten nachgewiesen. Die maximale Plasmakonzentration dieser Metaboliten wird ungefähr nach 60 bzw. 105 Minuten erreicht. Eine ähnliche Halbwertszeit von 126 ± 6 Minuten wurde beobachtet, wenn Melphalan dem Serum des Patienten in vitro (37°C) hinzugefügt wurde, was darauf hinweist, dass der spontane Abbau und nicht die enzymatische Metabolisierung der entscheidende bestimmende Faktor für die Halbwertszeit des Medikaments beim Menschen sein könnte.

Nach einer zwei-minütigen Infusion in Dosen von 5 bis 23 mg/m² KG (ungefähr 0,1 bis 0,6 mg/kg KG) bei 10 Patienten mit Ovarialkarzinom und multiplem Myelom betrug die gepoolten initialen bzw. terminalen Halbwertszeiten $8,1 \pm 6,6$ Min. bzw. $76,9 \pm 40,7$ Min. Die mittlere renale Clearance wurde mit $342,7 \pm 96,8$ ml/Min. angegeben.

Bei 15 Kindern und 11 Erwachsenen, die intravenös hohe Dosen Melphalan (140 mg/m²) 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. Die mittleren initialen bzw. terminalen Halbwertszeiten von $8,8 \pm 6,6$ bzw. $73,1 \pm 45,9$ Minuten wurden bei 28 Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen erfasst, die Dosen zwischen 70 und 200 mg/m² KG als eine Infusion über zwei bis 20 Minuten erhielten. Die mittlere Clearance betrug $564,6 \pm 159,1$ ml/Min.

Nach hyperthermer (39°C) Perfusion der unteren Extremitäten mit 1,75 mg/kg KG bei 11 Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom betrug 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.

Ältere Patienten

Es wurde keine Korrelation zwischen dem Alter und der Melphalan-Clearance bzw. der terminalen Eliminationshalbwertszeit von Melphalan gezeigt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Melphalan-Clearance kann bei eingeschränkter Nierenfunktion verringert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Unter der Behandlung mit Melphalan wurde bei Patientinnen in der Prämenopause eine Einschränkung der Ovarialfunktion beobachtet. Bei einer signifikanten Zahl der Fälle trat Amenorrhoe auf. Aus einigen tierexperimentellen Studien kann geschlossen werden, dass Melphalan die Spermatogenese beeinträchtigt. Es ist daher möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten eine vorübergehende oder dauernde Sterilität verursacht.

Studien zur Teratogenität liegen nicht vor. Jedoch ist aufgrund der mutagenen Wirkung und der strukturellen Ähnlichkeit mit anderen alkylierenden Substanzen mit teratogenem Potenzial das Risiko von Missbildungen bei Kindern nicht auszuschließen, wenn ein Elternteil mit Melphalan behandelt worden ist.

Mutagenität und Karzinogenität

Melphalan ist im Tierversuch mutagen. Bei mit Melphalan behandelten Patienten wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

Melphalan hat in tierexperimentellen Studien karzinogenes Potenzial gezeigt.

Fruchtbarkeitsstudien

Bei Mäusen wurden nach intraperitonealer Verabreichung von Melphalan bei einer Dosis von 7,5 mg/kg Auswirkungen auf das Reproduktionssystem festgestellt, die man zytotoxischen Effekten in bestimmten Stadien der Spermatogenese bei männlichen Tieren zuschrieb und die in postmeiotischen Keimzellen, insbesondere in der mittleren bis späten Phase der Spermatogenese, zu dominanten letalen Mutationen und erblichen Translokationen führten.

In einer Studie wurden die Auswirkungen von Melphalan auf die Reproduktionsfähigkeit von weiblichen Mäusen gemessen.

Die weiblichen Tiere erhielten eine einzelne intraperitoneale Dosis von 7,5 mg/kg Melphalan und wurden anschließend für den größeren Teil ihrer reproduktiven Lebensphase (mindestens 347 Tage nach der Behandlung) mit unbehandelten männlichen Tieren zusammen untergebracht.

Im ersten Intervall nach der Behandlung wurde eine signifikante Reduktion der Wurfgröße beobachtet, gefolgt von einer fast vollständigen Wiederherstellung. Danach war ein allmählicher 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).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Povidon (K-Wert: 10,2-13,8)

Salzsäure 37 % (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel

Natriumcitrat (Ph. Eur.)

Propylenglycol

Ethanol 96 %

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: 2 Jahre

Rekonstituierte Lösung: Die rekonstituierte Lösung sollte sofort verwendet werden. Nicht verbrauchte Lösung ist nach 30 Minuten zu verwerfen. Die rekonstituierte Lösung sollte nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden, da der Wirkstoff ausfallen kann. Melphalan besitzt nur eine begrenzte Haltbarkeit und die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt bei Temperaturerhöhung rasch zu.

Rekonstituierte und weiter verdünnte Lösung zur Infusion: Die Gesamtzeit von der Herstellung des

Konzentrats zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung bis zur Beendigung der Infusionslösung sollte 1,5 Stunden 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 mit Omniflex 3G beschichteten Bromobutyl-Gummistopfen und einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium mit mattem orangefarbenem Polypropylen-Knopf.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 50 mg Melphalan

Lösungsmittel: Klarglas-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium mit mattem 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 sollten 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 sollte sofort mit einem feuchten Papiertuch aufgewischt werden, das anschließend sicher entsorgt werden muss. Die kontaminierten Flächen müssen mit reichlich Wasser abgewaschen werden.

Herstellung von Melphalan Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung

Sowohl das Pulver als auch das bereitgestellte Lösungsmittel müssen vor der Herstellung der Lösung eine Temperatur von etwa 25 °C aufweisen.

Melphalan sollte bei einer Temperatur von etwa 25 °C mit dem beigefügten Lösungs- und Verdünnungsmittel hergestellt werden.

10 ml des Lösungsmittels sollten schnell auf einmal in die Durchstechflasche mit dem Pulver gegeben werden. Dazu eine sterile Nadel und Spritze verwenden (Größe der Nadel mindestens 21G, um eine gleichmäßige und wirksame Penetration zu erreichen, nicht zu schnell und ohne starken Kraftaufwand vorgehen und die Nadel möglichst senkrecht zum Verschluss halten, ohne sie zu verdrehen). Die

Durchstechflasche sofort kräftig (etwa 5 Minuten lang) schütteln, bis eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel erreicht wird. Das schnelle Hinzugeben von Lösungsmittel, gefolgt von dem kräftigen Schütteln, ist für die erforderliche Auflösung des Pulvers wichtig.

Außerdem ist zu beachten, dass das Schütteln der Formulierung die Bildung einer erheblichen Menge sehr kleiner Luftbläschen verursacht. Diese Bläschen können sich halten und benötigen möglicherweise weitere 2 bis 3 Minuten bis zu ihrer Auflösung, da die entstandene Lösung sehr viskos ist. Dieser Umstand 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. Werden diese Vorbereitungsschritte nicht befolgt, löst sich das Melphalan möglicherweise nicht vollständig auf.

Die Melphalan-Lösung hat eine begrenzte Stabilität und sollte unmittelbar vor der Anwendung hergestellt werden. Jegliche nach 30 Minuten nicht verwendete Lösung ist gemäß den Richtlinien zur sicheren Handhabung und Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln zu verwerfen. Wenn eine sichtbare Trübung oder Kristallisation in der verdünnten Infusionslösung auftritt, ist die Lösung zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Manhagener Allee 36
22926 Ahrensburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

98102.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

05/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.