

Melphalan-ratiopharm[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Melphalan-ratiopharm[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Melphalan (als Melphalanhydrochlorid).

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 5 mg Melphalan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 53,5 mg Natrium, 402 mg Ethanol und 6,220 g Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

Pulver: Weißes bis fast weißes gefriergetrocknetes Pulver.

Lösungsmittel: Klare, farblose, sterile Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Melphalan-ratiopharm[®] wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Ovarialkarzinoms angewendet.

Melphalan-ratiopharm[®] wird in hoher intravenöser Dosierung mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Neuroblastoms im Kindesalter angewendet.

Melphalan-ratiopharm[®] wird als regionale arterielle Perfusion zur Behandlung des lokalisierten malignen Melanoms der Extremitäten oder des lokalisierten Weichteilsarkoms der Extremitäten angewendet.

Melphalan-ratiopharm[®] kann in den oben genannten Anwendungsgebieten allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Parenterale Verabreichung

Melphalan-ratiopharm[®] ist nur zur intravenösen Anwendung und regionalen arteriellen Perfusion bestimmt.

In Dosen über 140 mg/m² darf *Melphalan-ratiopharm[®]* nicht ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation gegeben werden.

Multipl. Myelom: *Melphalan-ratiopharm[®]* wird intermittierend allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet. Zusätzlich ist in einigen Therapieschemata Prednison inkludiert.

Wird *Melphalan-ratiopharm[®]* als Monotherapie angewendet, beträgt die übliche intravenöse Dosierung 0,4 mg/kg Körpergewicht (16 mg/m² Körperoberfläche). Die Behandlung wird in geeigneten Intervallen (z. B. alle 4 Wochen) wiederholt, vorausgesetzt, dass das periphere Blutbild sich zwischenzeitlich erholt hat.

Bei der Hochdosistherapie kommen in der Regel intravenöse Dosen zwischen 100 und 200 mg/m² Körperoberfläche (etwa 2,5 bis 5,0 mg/kg Körpergewicht) zur Anwendung. Wird eine Dosis über 140 mg/m² Körperoberfläche gewählt, ist eine hämatopoetische Stammzelltransplantation jedoch unbedingt erforderlich. Hydrierung und forcierte Diurese werden ebenfalls empfohlen.

Melphalan-ratiopharm[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

Ovarielles Adenokarzinom: Bei Anwendung als intravenöse Monotherapie wurde häufig eine Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht (ca. 40 mg/m² Körperoberfläche) alle 4 Wochen angewendet.

In einer Kombinationstherapie mit Zytostatika wurden intravenöse Dosierungen zwischen 0,3 und 0,4 mg/kg Körpergewicht (12-16 mg/m² Körperoberfläche) alle 4-6 Wochen angewendet.

Fortgeschrittenes Neuroblastom: Dosen zwischen 100 und 240 mg/m² Körperoberfläche (manchmal gleichmäßig verteilt auf 3 aufeinanderfolgende Tage) zusammen mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation wurden entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Radiotherapie und/oder anderen Zytostatika verabreicht.

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 wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen. Ein typischer Dosierungsbereich ist 0,6-1,0 mg/kg Körpergewicht für die Perfusion der oberen Extremität und 0,8-1,5 mg/kg Körpergewicht für die Perfusion der unteren Extremität.

Weichteilsarkom: Die regionale hypertherme Perfusion mit Melphalan wurde in allen Stadien des lokalisierten Weichteilsarkoms angewendet, gewöhnlich in Kombination mit einem chirurgischen Eingriff. Ein typischer Dosierungsbereich ist 0,6-1,0 mg/kg Körpergewicht für die Perfusion der oberen Extremität und 1-1,4 mg/kg Körpergewicht für die Perfusion der unteren Extremität.

Kinder und Jugendliche

Melphalan in konventioneller Dosierung ist bei Kindern nur selten indiziert; es können keine Dosierungsrichtlinien angegeben werden.

Bei Kindern mit Neuroblastom wurden Injektionen von hochdosiertem Melphalan zusammen mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation angewendet; in diesem Fall können die für Erwachsene geltenden Dosierungsrichtlinien auf Basis der Körperoberfläche herangezogen werden.

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-ratiopharm*[®] begonnen wird, sollten daher ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion der Patienten sichergestellt sein.

Eingeschränkte 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 Tabletten 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-ratiopharm*[®] (16-40 mg/m² Körperoberfläche) sollte die Dosis anfänglich um 50 % verringert und anschließend an den Grad der hämatologischen Suppression angepasst werden.

Bei hohen intravenösen Dosen (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. In Dosen über 140 mg/m² darf *Melphalan-ratiopharm*[®] nicht ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation gegeben 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 eine Dosisreduktion von 50 %. Hochdosiertes Melphalan (über 140 mg/m²) darf bei Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion nicht ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation angewendet werden.

Auch bei dialyseabhängigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) wurde hochdosiertes Melphalan mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation erfolgreich eingesetzt. Einzelheiten hierzu sind der betreffenden Fachliteratur zu entnehmen.

Art der Anwendung

Bei intravenöser Verabreichung empfiehlt es sich, die Lösung mit *Melphalan-ratiopharm*[®] über einen gereinigten Zuspritzport langsam in eine schnelllaufende Infusionslösung zu injizieren.

Melphalan-ratiopharm[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

Falls dies nicht möglich ist, kann die Lösung mit *Melphalan-ratiopharm[®]* verdünnt in einem Infusionsbeutel verabreicht werden.

Melphalan-ratiopharm[®] ist nicht kompatibel mit Infusionslösungen, die Dextrose enthalten, und es soll ausschließlich Natriumchlorid-Lösung 0,9 % m/v zur intravenösen Infusion verwendet werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Bei weiterer Verdünnung in Infusionslösungen ist die Stabilität von *Melphalan-ratiopharm[®]* vermindert, und die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt bei Temperaturerhöhung rasch zu. Wenn *Melphalan-ratiopharm[®]* bei Raumtemperatur (ca. 25 °C) infundiert wird, sollte die gesamte Dauer von der Herstellung der Injektionslösung bis zur Beendigung der Infusion nicht mehr als 1,5 Stunden betragen.

Sobald in der rekonstituierten oder verdünnten Lösung eine sichtbare Trübung oder Kristallisation auftritt, ist die Zubereitung zu verwerfen.

Eine Extravasation von *Melphalan-ratiopharm[®]* ist zu vermeiden. Bei schlechten peripheren Venen sollte eventuell ein Zentralvenenkatheter verwendet werden.

Bei Verabreichung von hochdosiertem *Melphalan-ratiopharm[®]* mit oder ohne autologer Knochenmarktransplantation wird empfohlen, einen zentralen venösen Zugang zu verwenden.

Einzelheiten zum Verfahren der regionalen arteriellen Perfusion sind der wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Knochenmarkssuppression (Leukozyten < 2.000/mm³, Thrombozyten < 50.000/mm³)
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Melphalan-ratiopharm[®] ist ein zytotoxisches Arzneimittel, das zur allgemeinen Klasse der alkylierenden Substanzen gehört. Es darf nur von Ärzten verschrieben werden, die über Erfahrung in der Behandlung maligner Erkrankungen mit solchen Substanzen verfügen. 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. Daher werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Angesichts der damit verbundenen Gefahren und dem Grad der erforderlichen unterstützenden Versorgung sollte die Verabreichung von hochdosiertem Melphalan auf spezialisierte Zentren mit entsprechender Ausstattung beschränkt sein und nur von erfahrenen Klinikern durchgeführt werden.

Bevor eine Therapie mit hochdosiertem Melphalan begonnen wird, sollten ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion sichergestellt sein. In Dosen über 140 mg/m² darf Melphalan nicht ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation gegeben werden.

Bei Patienten, die hochdosiertes Melphalan erhalten, sollte eine prophylaktische Gabe von Antiinfektiva und die Verabreichung von Blutprodukten nach Bedarf in Erwägung gezogen werden.

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

Melphalan Lösung kann bei Extravasation lokale Gewebeschäden verursachen und sollte daher nicht direkt in eine periphere Vene injiziert werden. Es wird empfohlen, *Melphalan-ratiopharm[®]* mittels langsamer Injektion in eine schnelllaufende intravenöse Infusionslösung über einen gereinigten Zuspritzport oder einen Zentralvenenkatheter zu verabreichen.

Wie bei jeder zytotoxischen Chemotherapie müssen entsprechende kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden, wenn einer der Partner *Melphalan-ratiopharm[®]* erhält.

Sichere Handhabung von *Melphalan-ratiopharm[®]*

Bei der Handhabung von Zubereitungen mit *Melphalan-ratiopharm[®]* sind die Leitlinien zur Handhabung zytotoxischer Arzneimittel zu befolgen.

Überwachung

Da Melphalan eine stark myelosuppressiv wirkende Substanz ist, ist eine sorgfältige Überwachung der Blutwerte zwingend erforderlich, um eine übermäßige Myelosuppression sowie das Risiko einer irreversiblen Knochenmarkaplasie zu vermeiden. Die Blutwerte können auch nach Abbruch der

Melphalan-ratiopharm[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

Therapie weiterhin absinken, daher sollte die Behandlung beim ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Abfalls der Leukozyten- oder Thrombozytenwerte vorübergehend unterbrochen werden.

Melphalan-ratiopharm[®] soll nach einer kürzlich erfolgten Radio- oder Chemotherapie im Hinblick auf die erhöhte Knochenmarktoxizität nur mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Clearance von Melphalan kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, welche auch eine urämische Knochenmarksuppression haben können, verringert sein. Unter Umständen ist daher eine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.2), und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können unter der Therapie mit Melphalan die Blutharnstoffwerte vorübergehend ansteigen und möglicherweise eine Knochenmarkdepression bewirken. Deshalb sollten bei diesen Patienten die Blutharnstoffspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

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

Mutagenität

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

Kanzerogenität

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

Berichten zufolge kann Melphalan, ebenso wie andere alkylierende Substanzen, insbesondere bei älteren Patienten, nach einer langen Kombinationstherapie und Strahlentherapie, Leukämie verursachen. 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.

Vor Beginn der Behandlung muss das leukämogene Risiko (AML und MDS) gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden, vor allem, wenn die Verwendung von Melphalan in Kombination mit Thalidomid oder Lenalidomid und Prednison in Betracht gezogen wird, da nachgewiesen wurde, dass diese Kombinationen das leukämogene Risiko erhöhen. Vor, während und nach der Behandlung müssen die Ärzte deshalb die Patienten ständig nach den üblichen Standards überwachen, um die Früherkennung einer Krebserkrankung zu gewährleisten und falls erforderlich die Behandlung einzuleiten.

Solide Tumoren

Die Anwendung alkylierender Wirkstoffe ist mit der Entwicklung von sekundären Primärmalignomen (SPM) in Verbindung gebracht worden. Insbesondere Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison sowie – in geringerem Ausmaß – Thalidomid und Prednison steht im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko solider SPM bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom.

Die Eigenschaften des Patienten (z. B. Alter, Ethnizität), primäre Indikation und Behandlungsmodalitäten (z. B. Bestrahlungstherapie, Transplantation) sowie umweltbedingte Risikofaktoren (z. B. Tabakkonsum) sollten vor der Gabe von Melphalan bewertet werden.

Empfängnisverhütung

Aufgrund des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten mit multiplem Myelom werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen. Wenn eine Patientin gegenwärtig ein kombiniertes orales Kontrazeptivum anwendet, sollte sie zu einer anderen zuverlässigen kontrazeptiven Methode wechseln, beispielsweise zu einem Gestagenmonopräparat wie Desogestrel-haltige Tabletten oder einer Barrieremethode. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie bleibt für 4 - 6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums weiter bestehen.

Männern, die mit Melphalan behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung mit Melphalan und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit einer durch die Behandlung hervorgerufenen irreversiblen Unfruchtbarkeit vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Melphalan-ratiopharm[®] enthält Ethanol, Natrium und Propylenglycol

Ethanol

Das Lösungsmittel enthält 3,85 % (m/m) Ethanol.

Melphalan-ratiopharm[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

Dieses Arzneimittel enthält 5,1 Vol.-% Ethanol (Alkohol), d.h. bis zu 402 mg pro 10 ml rekonstituierter Lösung (Pulver und Lösungsmittel), entsprechend 10 ml Bier oder 4,3 ml Wein.

Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

Erwachsene

Eine Dosis von 200 mg/m² dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde einer Exposition von 40 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 6,67 mg/100 ml führen kann.

Es ist unwahrscheinlich, dass die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel Auswirkungen auf Erwachsene hat.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern (siehe Abschnitt 4.5).

Zu berücksichtigen bei schwangeren oder stillenden Frauen.

Zu berücksichtigen bei Patienten, die alkoholabhängig sind.

Kinder und Jugendliche

Eine Dosis von 240 mg/m² dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Kind von 8 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg würde einer Exposition von 76,8 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 12,8 mg/100 ml führen kann.

Eine Dosis von 240 mg/m² dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Jugendlichen von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg würde einer Exposition von 110 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 18,3 mg/100 ml führen kann.

Der Alkohol in diesem Arzneimittel hat wahrscheinlich Auswirkungen auf Kinder.

Dazu gehören Schläfrigkeit und Verhaltensänderungen. Es kann auch zu Beeinträchtigungen der Konzentrationsfähigkeit und der Fähigkeit zur Teilnahme an körperlichen Aktivitäten kommen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 53,5 mg Natrium pro 10 ml Durchstechflasche mit Lösungsmittel, entsprechend 2,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximal täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 6220 mg Propylenglycol pro 10 ml Durchstechflasche mit Lösungsmittel.

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase - wie Ethanol - kann Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen sowie schwerwiegende Nebenwirkungen bei Neugeborenen.

Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen. Als Konsequenz sollte die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren Patientinnen im Einzelfall abgewogen werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z.B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

Unter hohen Dosen oder bei längerer Anwendung von Propylenglycol wurde über verschiedene unerwünschte Ereignisse berichtet, wie: Hyperosmolalität, Lactatacidose, Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen, Kardiotoxizität (Arrhythmie, Hypotonie), Erkrankungen des Zentralnervensystems (Depression, Koma, Krampfanfälle), Atemdepression, Dyspnoe, Leberfunktionsstörung, hämolytische Reaktionen (intravaskuläre Hämolyse) und Hämoglobinurie, Multiorganversagen.

Daher können Dosen über 500 mg/kg/Tag bei Kindern über 5 Jahren angewendet werden, müssen jedoch im Einzelfall bewertet werden.

Eine medizinische Überwachung ist erforderlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe

Impfungen mit Lebendimpfstoffen werden bei immunsupprimierten Patienten 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.

Melphalan-ratiopharm[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

Busulfan

Bei Kindern und Jugendlichen wurde für das Busulfan-Melphalan-Schema berichtet, dass die Gabe von Melphalan innerhalb von 24 Stunden nach der letzten oralen Busulfan-Gabe einen Einfluss auf die Entstehung von Toxizitäten haben kann.

Ciclosporin

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

Ethanol

Da dieses Arzneimittel Ethanol enthält, können Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auftreten. Daher sollte bei gleichzeitiger Verabreichung von anderen Arzneimitteln geprüft werden, ob es bei diesen Wechselwirkungen mit Ethanol gibt.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z.B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechsellkapazität.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Das teratogene Potenzial von Melphalan wurde nicht untersucht. Aufgrund der mutagenen Eigenschaften und der strukturellen Ähnlichkeit mit bekannten teratogenen Substanzen ist es möglich, dass Melphalan bei Kindern von behandelten Patienten angeborene Fehlbildungen verursacht.

Wie bei allen Zytostatika-haltigen Chemotherapien müssen entsprechende kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden, wenn einer der Partner Melphalan erhält. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Melphalan wirkt erbgutschädigend und kann die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Die Anwendung von Melphalan soll während der Schwangerschaft nach Möglichkeit vermieden werden, insbesondere während des ersten Trimesters. In jedem Fall muss das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind gegen den erwarteten Nutzen für die Mutter abgewogen werden.

Stillzeit

Während der Behandlung mit *Melphalan-ratiopharm*[®] darf nicht gestillt werden.

Fertilität

Melphalan verursacht bei prämenopausalen Frauen eine Unterdrückung der Ovarialfunktion, was bei einer erheblichen Anzahl von Patientinnen zu Amenorrhoe führt.

Einige tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass Melphalan eine unerwünschte Wirkung auf die Spermatogenese haben kann (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist es möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Sterilität führen kann.

Männern, die mit Melphalan behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung mit Melphalan und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit einer durch die Melphalanbehandlung hervorgerufenen irreversiblen Unfruchtbarkeit vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

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 vorhandenen Daten nicht abschätzbar).

Melphalan-ratiopharm[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Häufig	Sekundäre akute myeloische Leukämie ¹ und myelodysplastisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt
	Selten	Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen ¹ (siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose (einschließlich Berichte von tödlich verlaufenden Fällen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ²	Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen, Stomatitis bei hohen Dosen
	Selten	Stomatitis bei konventioneller Dosierung
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Lebererkrankungen, von anomalen Leberfunktionstests bis zu klinischen Manifestationen wie Hepatitis und Ikterus; Venenverschlusskrankheit nach Behandlung mit hoher Dosierung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Alopezie bei hoher Dosierung
	Häufig	Alopezie bei konventioneller Dosierung
	Selten	Makulopapulöse Hautausschläge und Pruritus (siehe auch „Erkrankungen des Immunsystems“)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen ³	Sehr häufig	Muskelatrophie, Muskelfibrose, Myalgie, erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Blut
	Häufig	Kompartmentsyndrom
	Nicht bekannt	Muskelnekrose, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Erhöhte Harnstoffwerte im Blut ⁴
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Amenorrhö
	Nicht bekannt	Azoospermie
Gefäßerkrankungen ⁵	Nicht bekannt	Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Subjektive und vorübergehende Hitzewallungen und/oder Parästhesien an der Verabreichungsstelle, Fieber

¹ Über allergische Reaktionen wie Urtikaria, Ödem, Hautausschläge und anaphylaktischer Schock wurde nach Verabreichung der Initial- oder Erhaltungsdosis gelegentlich berichtet, insbesondere nach intravenöser Verabreichung. Auch über Herzstillstand ist in seltenen Fällen im Zusammenhang mit diesen Ereignissen berichtet worden.

² Bei hohen intravenösen Melphalan-Dosen in Verbindung mit autologer Knochenmarktransplantation wird die Inzidenz von Diarrhoe, Erbrechen und Stomatitis die dosislimitierende Toxizität. Durch Vorbehandlung mit Cyclophosphamid kann die Schwere einer Melphalan-induzierten gastrointestinalen Schädigung eventuell vermindert werden (Einzelheiten hierzu sind der Fachliteratur, die auf Anfrage zur Verfügung steht, zu entnehmen).

³ Nur mit Melphalan-Infusion nach Verabreichung einer regionalen Perfusion in der Extremität.

⁴ Bei Myelom-Patienten mit Nierenschädigung wurden in den frühen Stadien der Melphalan-Therapie temporäre signifikante Zunahmen des Harnstoffs im Blut festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

⁵ Die klinisch relevanten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Melphalan in Kombination mit Thalidomid und Prednison oder Dexamethason und in geringerem Ausmaß bei Melphalan mit Lenalidomid und Prednison umfassen: 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Melphalan-ratiopharm[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sind die wahrscheinlichsten Anzeichen einer akuten oralen Überdosierung. Die unmittelbaren Wirkungen einer akuten intravenösen Überdosierung sind Übelkeit und Erbrechen. Eine Schädigung der gastrointestinalen Mukosa kann nachfolgen, ferner wurde nach Überdosierung über (manchmal hämorrhagische) Diarrhoe berichtet. Die toxische Hauptwirkung ist eine Knochenmarkdepression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt.

Behandlung

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

Es gibt kein spezifisches Antidot. Das Blutbild sollte nach der Überdosierung mindestens 4 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 bifunktionaler alkylierender Wirkstoff. Die Bildung von Carboniumzwischenstufen 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 extrem variabel. Dies trifft sowohl für die Zeitspanne bis zum ersten Auftreten des Wirkstoffs im Plasma als auch für die maximale Plasmakonzentration zu. In Studien zur absoluten Bioverfügbarkeit von Melphalan betrug die mittlere absolute Bioverfügbarkeit 56 bis 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 angegebene prozentuale Bindung beträgt 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 wird. 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 ± 13,6 Liter und das Volumen des zentralen Kompartiments 12,2 ± 6,5 Liter.

Bei 28 Patienten, die wegen verschiedener maligner Erkrankungen Melphalan-Dosen zwischen 70 und 200 mg/m² Körperoberfläche als 2- bis 20-minütige Infusion erhielten, betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State 40,2 ± 18,3 Liter und für das zentrale Kompartiment 18,2 ± 11,7 Liter.

Nach hyperthermer (39°C) Perfusion der unteren Gliedmaße mit Melphalan 1,75 mg/kg Körpergewicht bei 11 Patienten mit einer anderen Tumorerkrankung (fortgeschrittenem malignen Melanom) betrug das mittlere Volumen für die Verteilung im Steady State und im zentralen Kompartiment 2,87 ± 0,8 Liter bzw. 1,01 ± 0,28 Liter.

Melphalan überwindet in begrenztem Ausmaß die Blut-Hirn-Schranke. In mehreren im Rahmen klinischer Studien entnommenen Liquorproben wurden keine messbaren Arzneimittelmengen gefunden. In einer einzelnen Hochdosisstudie an Kindern wurden im Liquor niedrige Konzentrationen (~10 % der Konzentration im Plasma) nachgewiesen.

Melphalan-ratiopharm[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

Biotransformation

Aus *In-vivo*- und *In-vitro*-Daten lässt sich schlussfolgern, dass der spontane Abbau und nicht die enzymatische Metabolisierung die entscheidende Determinante für die Halbwertszeit des Arzneimittels beim Menschen ist.

Elimination

Bei 13 Patienten, die Melphalan oral in einer Dosierung von 0,6 mg/kg Körpergewicht 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 Körpergewicht erhielten, wurden die zusammengefassten initialen und terminalen Halbwertszeiten mit $7,7 \pm 3,3$ Minuten bzw. $108 \pm 20,8$ Minuten angegeben. Eine ähnliche Halbwertszeit von 126 ± 6 Minuten wurde beobachtet, wenn Melphalan dem Serum der Patienten *in vitro* (37 °C) hinzugefügt wurde, woraus sich schließen lässt, dass der spontane Abbau und nicht die enzymatische Metabolisierung die entscheidende Determinante für die Halbwertszeit des Arzneimittels beim Menschen sein könnte.

Maximale Plasmakonzentrationen für die Abbauprodukte Mono- und Dihydroxymelphalan traten nach ca. 60 bzw. 105 Minuten nach der intravenösen Verabreichung von Melphalan auf.

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. multiplen Myelom betrug 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 Körperoberfläche) 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 2- bis 20-minütige Infusion erhielten, betrug die mittlere initiale bzw. terminale Halbwertszeit $8,8 \pm 6,6$ Minuten bzw. $73,1 \pm 45,9$ Minuten. Die mittlere Clearance wurde mit $564,6 \pm 159,1$ ml/min angegeben.

Nach hyperthermer (39 °C) Perfusion der unteren Gliedmaße mit 1,75 mg/kg Körpergewicht bei 11 Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom betrug die mittlere initiale und terminale Halbwertszeit $3,6 \pm 1,5$ 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

Alle für den verschreibenden Arzt relevanten präklinischen Daten finden sich bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Povidon K12

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

Lösungsmittel:

Natriumcitrat

Propylenglycol

Ethanol

Wasser für Injektionszwecke

Melphalan-ratiopharm[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

6.2 Inkompatibilitäten

Melphalan ist nicht mit Infusionslösungen kompatibel, die Dextrose enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Arzneimittels in der ungeöffneten Originalverpackung

24 Monate

Haltbarkeit nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung ist begrenzt und die Lösung soll unmittelbar vor der Anwendung hergestellt werden. Die rekonstituierte Lösung (5 mg/ml) muss in weniger als 30 Minuten in den Infusionsbeutel überführt und die verdünnte Lösung innerhalb von 1 Stunde nach der Rekonstitution vollständig verabreicht werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die Anwendung nicht sofort erfolgt, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Lagerungsbedingungen des angebrochenen Produktes verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Durchstechflasche aus Klarglas Typ I (15 ml) mit Brombutyl-Gummistopfen (Typ I) und Metallkappe (Aluminium) mit Polypropylenscheibe. Die Durchstechflasche ist mit oder ohne Schutzhülle verpackt.

Lösungsmittel

Durchstechflasche aus Klarglas Typ I (10 ml) mit Brombutyl-Gummistopfen (Typ I) und Metallkappe (Aluminium) mit Polypropylenscheibe.

Packungsgröße: Einzelpackung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von Melphalan-ratiopharm[®] Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

Die Zubereitung der Melphalan-ratiopharm[®] Injektions- bzw. Infusionslösung soll bei Raumtemperatur (etwa 25 °C) durch Rekonstitution des gefriergetrockneten Pulvers mit dem beigefügten Lösungsmittel erfolgen.

Es ist wichtig, dass sowohl das gefriergetrocknete Pulver als auch das beigefügte Lösungsmittel vor Beginn der Rekonstitution Raumtemperatur aufweisen. Das Erwärmen des Lösungsmittels in der Hand kann die Rekonstitution erleichtern. 10 ml Lösungsmittel rasch auf einmal in die Durchstechflasche mit dem gefriergetrockneten Pulver geben und sofort kräftig (ca. 1 Minute lang) schütteln, bis eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel vorliegt. Jede Durchstechflasche muss auf diese Weise einzeln rekonstituiert werden. Der Melphalangehalt der entstandenen Lösung entspricht 5 mg Melphalan pro 1 ml.

Die Lösung mit Melphalan-ratiopharm[®] besitzt eine begrenzte Stabilität und ist unmittelbar vor der Anwendung herzustellen. Nach einer Stunde nicht verwendete Lösung ist entsprechend den Standard-Leitlinien für die Handhabung und Beseitigung zytotoxischer Arzneimittel zu entsorgen.

Sobald in der verdünnten Infusionslösung eine sichtbare Trübung oder Kristallisation auftritt, ist die Lösung zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Melphalan-ratiopharm[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2200296.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Februar 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig