

# Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup> 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>* wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Ovarialkarzinoms angewendet.

*Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup>* wird in hoher intravenöser Dosierung mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Neuroblastoms im Kindesalter angewendet.

*Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup>* wird als regionale arterielle Perfusion zur Behandlung des lokalisierten malignen Melanoms der Extremitäten oder des lokalisierten Weichteilsarkoms der Extremitäten angewendet.

*Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup>* 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<sup>®</sup>* ist nur zur intravenösen Anwendung und regionalen arteriellen Perfusion bestimmt.

In Dosen über 140 mg/m<sup>2</sup> darf *Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup>* nicht ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation gegeben werden.

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

Wird *Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup>* als Monotherapie angewendet, beträgt die übliche intravenöse Dosierung 0,4 mg/kg Körpergewicht (16 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (etwa 2,5 bis 5,0 mg/kg Körpergewicht) zur Anwendung. Wird eine Dosis über 140 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche gewählt, ist eine hämatopoetische Stammzelltransplantation jedoch unbedingt erforderlich. Hydrierung und forcierte Diurese werden ebenfalls empfohlen.

# Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) alle 4-6 Wochen angewendet.

Fortgeschrittenes Neuroblastom: Dosen zwischen 100 und 240 mg/m<sup>2</sup> 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*<sup>®</sup> 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*<sup>®</sup> (16-40 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> darf *Melphalan-ratiopharm*<sup>®</sup> 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/m<sup>2</sup>) darf bei Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion nicht ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation angewendet werden.

Auch bei dialyseabhängigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz 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*<sup>®</sup> über einen gereinigten Zuspritzport langsam in eine schnelllaufende Infusionslösung zu injizieren.

# Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup> 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

**ratiopharm**

Falls dies nicht möglich ist, kann die Lösung mit *Melphalan-ratiopharm*<sup>®</sup> verdünnt in einem Infusionsbeutel verabreicht werden.

*Melphalan-ratiopharm*<sup>®</sup> 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*<sup>®</sup> vermindert, und die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt bei Temperaturerhöhung rasch zu. Wenn *Melphalan-ratiopharm*<sup>®</sup> 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*<sup>®</sup> ist zu vermeiden. Bei schlechten peripheren Venen sollte eventuell ein Zentralvenenkatheter verwendet werden.

Bei Verabreichung von hochdosiertem *Melphalan-ratiopharm*<sup>®</sup> 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
- Stillzeit

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

*Melphalan-ratiopharm*<sup>®</sup> 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.

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*<sup>®</sup> mittels langsamer Injektion in eine schnelllaufende intravenöse Infusionslösung über einen gereinigten Zuspritzport oder einen Zentralvenenkatheter zu verabreichen.

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.

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

Bevor eine Therapie mit hochdosiertem Melphalan begonnen wird, sollten ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion sichergestellt sein. In Dosen über 140 mg/m<sup>2</sup> darf Melphalan nicht ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation gegeben werden.

Wie bei jeder zytotoxischen Chemotherapie müssen entsprechende kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden, wenn einer der Partner *Melphalan-ratiopharm*<sup>®</sup> erhält.

### Sichere Handhabung von *Melphalan-ratiopharm*<sup>®</sup>

Bei der Handhabung von Zubereitungen mit *Melphalan-ratiopharm*<sup>®</sup> sind die Leitlinien zur Handhabung zytotoxischer Arzneimittel zu befolgen.

# Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup> 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

**ratiopharm**

## 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 Therapie weiterhin absinken, daher sollte die Behandlung beim ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Abfalls der Leukozyten- oder Thrombozytenwerte vorübergehend unterbrochen werden. *Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup>* 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). Zu einem Anstieg des Harnstoffs im Blut siehe Abschnitt 4.8.

## Mutagenität

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

## Kanzerogenität

Berichten zufolge kann Melphalan, ebenso wie andere alkylierende Substanzen, 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.

Wenn eine Therapie mit Melphalan in Betracht gezogen wird, muss zuvor das leukämogene Risiko gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden.

## Wirkung auf die 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. Daher ist es möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Sterilität führt.

*Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup>* enthält Ethanol, Natrium und Propylenglycol.

## Ethanol

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

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.

Gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden.

Ist bei Schwangeren, Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

Durch diesen Alkoholgehalt kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinträchtigt werden.

Durch diesen Alkoholgehalt kann die Fahrtüchtigkeit und Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt werden.

## 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 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.

# Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup> 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

**ratiopharm**

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: Hyperosmolarität, 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

Impfungen mit Lebendimpfstoffen werden bei immunsupprimierten Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Nalidixinsäure mit hochdosiertem intravenösem Melphalan hat bei Kindern zu hämorrhagischer Enterokolitis mit letalem Ausgang geführt.

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.

## 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.

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*<sup>®</sup> darf nicht gestillt werden.

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

Nicht zutreffend

## 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 ( $< 1/10.000$ ).

### 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 (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)

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

# Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup> 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

**ratiopharm**

## Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose (auch mit tödlichem Verlauf)

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe; Stomatitis bei hoher Dosierung

Selten: Stomatitis bei konventioneller Dosierung

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 der Schweregrad einer durch hochdosiertes Melphalan induzierten gastrointestinalen Schädigung eventuell vermindert werden (Einzelheiten hierzu sind der Fachliteratur zu entnehmen).

## 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 Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Alopezie bei hoher Dosierung

Häufig: Alopezie bei konventioneller Dosierung

Selten: Makulopapulöse Ausschläge und Pruritus (siehe Erkrankungen des Immunsystems)

## Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Injektion, nach isolierter Extremitäteninfusion:

Sehr häufig: Muskelatrophie, Muskelfibrose, Myalgie, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht

Häufig: Kompartmentsyndrom

Nicht bekannt: Muskelnekrose, Rhabdomyolyse

## Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Bei Myelom-Patienten mit Nierenschädigung wurde in den frühen Stadien der Melphalan-Therapie ein temporärer signifikanter Anstieg des Harnstoffs im Blut festgestellt.

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Vorübergehendes subjektives Hitzegefühl und/oder Kribbeln

## **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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.

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

# Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup> 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

**ratiopharm**

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, alkylierende Mittel, Stickstofflost-Analoga, ATC-Code: L01AA03

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  $\alpha_1$ -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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

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.

#### 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 ± 3,3 Minuten bzw. 108 ± 20,8 Minuten angegeben. Nach Injektion von Melphalan wurden Mono und Dihydroxymelphalan im Plasma der Patienten nachgewiesen, wobei nach ca. 60 bzw. 105 Minuten Spitzenkonzentrationen erreicht wurden. 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.

# Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup> 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

ratiopharm

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

Bei 15 Kindern und 11 Erwachsenen, die intravenös hochdosiertes Melphalan (140 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) bei forcierter Diurese erhielten, wurden mittlere initiale und terminale Halbwertszeiten von 6,5 ± 3,6 Minuten bzw. 41,4 ± 16,5 Minuten gemessen. Bei 28 Patienten, die wegen verschiedener maligner Erkrankungen Melphalan-Dosen zwischen 70 und 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als 2- bis 20-minütige Infusion erhielten, betrug die mittlere initiale bzw. terminale Halbwertszeit 8,8 ± 6,6 Minuten bzw. 73,1 ± 45,9 Minuten. Die mittlere Clearance wurde mit 564,6 ± 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 betragen die mittlere initiale und terminale Halbwertszeit 3,6 ± 1,5 Minuten bzw. 46,5 ± 17,2 Minuten. Die mittlere Clearance wurde mit 55,0 ± 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

### 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.



# Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup> 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

**ratiopharm**

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.  
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<sup>®</sup> Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

Die Zubereitung der Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2200296.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Februar 2018

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

---

# Melphalan-ratiopharm<sup>®</sup> 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

---

ratiopharm

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig