

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Melphalan Hikma 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 ml der rekonstituierten Lösung enthält 5 mg Melphalan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 0,4 g Ethanol und 6,3 g Propylenglycol.
Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 47 mg Natrium (2,04 mmol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Pulver: weißes bis gebrochen-weißes Pulver
Lösungsmittel: klare farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Melphalan Hikma ist in konventioneller intravenöser Dosierung für die Behandlung des Multiplen Myeloms und des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms angezeigt.
- Melphalan Hikma ist in hoher intravenöser Dosierung, mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation, für die Behandlung des multiplen Myeloms und des Neuroblastoms im Kindesalter indiziert.
- Melphalan Hikma, verabreicht durch regionale arterielle Perfusion, ist indiziert für die Behandlung von lokalisierten malignen Melanomen der Extremitäten und lokalisierten Weichteilsarkomen der Extremitäten.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Melphalan Hikma sollte nur von einem Facharzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung maligner Erkrankungen hat.

Da Melphalan Hikma myelosuppressiv wirkt, ist es erforderlich, während der Therapie Kontrollen des Blutbildes durchzuführen. Falls erforderlich ist die Behandlung abubrechen oder die Dosis anzupassen. Die Anwendung von Melphalan Hikma 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).

Dosierung

Parenterale Anwendung:

Melphalan Hikma darf nur intravenös und als regionale arterielle Perfusion angewendet werden. Bei einer Dosis über 140mg/m² sollte Melphalan Hikma nicht ohne hämatopoetischen Stammzellentransplantation verabreicht werden.

Multiples Myelom: Melphalan Hikma wird intermittierend allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet. Die Anwendung von Prednison wurde ebenfalls in eine Reihe von Behandlungsschemata aufgenommen.

Wird Melphalan als Monotherapie angewendet, beträgt die übliche intravenöse Dosierung 0,4 mg/kg Körpergewicht (16 mg/m² Körperoberfläche). Die Behandlung wird in angemessenen Abständen (z. B. einmal alle 4 Wochen) wiederholt, vorausgesetzt das periphere Blutbild hat sich in diesem Zeitraum erholt.

Bei der Hochdosis-Therapie werden in der Regel intravenöse Einzeldosen von 100 bis 200 mg/m² Körperoberfläche (ca. 2,5 bis 5,0 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Bei Dosen von mehr als 140 mg/m² Körperoberfläche ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation unerlässlich. Hydratation und forcierte Diurese werden ebenfalls empfohlen.

Adenokarzinom der Ovarien: Bei intravenöser Anwendung als Monotherapie wurde häufig eine Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht (ca. 40 mg/m² Körperoberfläche), die in Abständen von 4 Wochen verabreicht wurde, verwendet.

In Kombination mit anderen Zytostatika wurden intravenöse Dosen zwischen 0,3 und 0,4 mg/kg Körpergewicht (12 bis 16 mg/m² Körperoberfläche) in Abständen von 4 bis 6 Wochen verwendet.

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

Malignes Melanom: Die hypertherme regionale Perfusion mit Melphalan wurde adjuvant als Ergänzung zum chirurgische Eingriff bei malignem Melanom im Frühstadium und als palliative Behandlung bei fortgeschrittener, aber lokal begrenzter Erkrankung eingesetzt. Einzelheiten zur Perfusionstechnik und zur verwendeten Dosis sind der wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen. Ein typischer Dosierungsbereich für die Perfusionen der oberen Extremitäten liegt bei 0,6-1,0 mg/kg Körpergewicht und für die Perfusionen der unteren Extremitäten bei 0,8-1,5 mg/kg Körpergewicht.

Weichteilsarkom: Die hypertherme regionale Perfusion mit Melphalan wurde bei der Behandlung aller Stadien von lokalisierten Weichteilsarkomen eingesetzt, gewöhnlich in Kombination mit einem chirurgischen Eingriff. Ein typischer Dosierungsbereich für die Perfusionen der oberen Extremitäten liegt bei 0,6 - 1,0 mg/kg Körpergewicht und für die Perfusionen der unteren Extremitäten bei 1 - 1,4 mg/kg Körpergewicht.

Kinder und Jugendliche

Melphalan in konventioneller Dosierung ist bei Kindern und Jugendlichen nur selten indiziert. Spezifische Dosierungsempfehlungen können nicht angegeben werden.

Hochdosiertes Melphalan in Verbindung mit hämatopoetischer Stammzell-Rescue wurde bei Kindern mit Neuroblastom angewendet, in diesem Fall können die für Erwachsene geltenden Dosierungsrichtlinien auf der Grundlage der Körperoberfläche verwendet werden.

Ältere Patienten

Obwohl Melphalan häufig mit konventioneller Dosierung bei älteren Patienten eingesetzt wird, liegen keine spezifischen Informationen für diese Subgruppe von Patienten vor.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von hochdosiertem Melphalan bei älteren Patienten vor. Bevor eine Therapie mit hochdosiertem Melphalan bei älteren Patienten begonnen wird, sollte man sich vergewissern, dass ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion vorliegen. Die Pharmakokinetik von intravenösem Melphalan zeigte keine Korrelation zwischen dem Alter und der Melphalan-Clearance bzw. der terminalen Eliminationshalbwertszeit von Melphalan.

Die begrenzt verfügbaren Daten unterstützen keine spezifischen Empfehlungen für die Anpassung der Dosierung bei älteren Patienten, die Melphalan intravenös erhalten. Es wird empfohlen, dass die derzeitige Praxis der Dosisanpassung basierend auf dem Allgemeinzustand der älteren Patienten und dem Grad der Myelosuppression während der Behandlung fortgesetzt wird.

Nierenfunktionsstörung

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

Wenn Melphalan Hikma in konventioneller intravenöser Dosierung (16-40 mg/m² Körperoberfläche) angewendet wird, empfiehlt es sich, die Anfangsdosis um 50 % zu reduzieren und die weitere Dosierung nach dem Grad der Myelosuppression zu bestimmen.

Bei hohen intravenösen Dosen von Melphalan (100 bis 240 mg/m² Körperoberfläche) ist die Notwendigkeit einer Dosisreduktion vom Ausmaß der Niereninsuffizienz und von therapeutischen Erfordernissen abhängig, außerdem davon, ob hämatopoetische Stammzellen reinfundiert werden. Melphalan Hikma darf bei Dosen von über 140 mg/m² nicht ohne hämatopoetischen Stammzelltransplantation verabreicht 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) ist eine Dosisreduktion von 50 % üblich. Hochdosiertes Melphalan (über 140 mg/m²) ohne hämatopoetischen Stammzelltransplantation darf bei Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden.

Hochdosiertes Melphalan mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation wurde auch bei dialyseabhängigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erfolgreich eingesetzt. Einzelheiten hierzu sind der Fachliteratur zu entnehmen.

Thromboembolische Ereignisse

Patienten, die sich einer Melphalan-Behandlung in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason unterziehen, sollten mindestens während der ersten 5 Monate der Behandlung eine Thromboseprophylaxe erhalten, insbesondere wenn weitere thrombogene Risikofaktoren (vorwiegend tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) vorliegen. Die Entscheidung, Arzneimittel zur Thromboseprophylaxe anzuwenden, sollte bei jedem Patienten individuell nach einer sorgfältigen Bewertung der zugrundeliegenden Risikofaktoren getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Wenn ein thromboembolisches Ereignis auftritt, ist die Behandlung abzubrechen und eine Standard-Antikoagulationstherapie zu beginnen. Sobald sich der Zustand des Patienten unter der Antikoagulationstherapie stabilisiert hat und jegliche Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses behandelt worden sind, kann die Melphalan-Behandlung in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason nach entsprechender Nutzen/Risiko-Beurteilung wieder mit der ursprünglichen Dosis fortgesetzt werden. Der Patient sollte die Antikoagulationstherapie während der Melphalan-Behandlung fortsetzen.

Art der Anwendung

Injektion/Infusion

Bei intravenöser Verabreichung wird empfohlen, die Lösung mit Melphalan Hikma über einen desinfizierten Injektionsport langsam in eine schnelllaufende Infusionslösung zu injizieren.

Falls eine direkte Injektion in eine schnelllaufende Infusionslösung nicht möglich ist, kann die Lösung mit Melphalan Hikma auch verdünnt in einem Infusionsbeutel verabreicht werden.

Melphalan Hikma ist nicht kompatibel mit Infusionslösungen, die Dextrose enthalten, und es wird empfohlen, ausschließlich Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zu verwenden. Für Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

Bei weiterer Verdünnung in Infusionslösungen ist die Stabilität von Melphalan Hikma vermindert und die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt bei Temperaturerhöhung rasch zu. Wenn Melphalan Hikma bei einer Raumtemperatur von ca. 25°C infundiert wird, sollte die gesamte Zeitspanne, von der Herstellung der Injektionslösung bis zur Beendigung der Infusion, nicht mehr als 1,5 Stunden betragen.

Sollten in den rekonstituierten oder verdünnten Lösungen sichtbare Trübungen oder Kristallisationen auftreten, ist die Zubereitung zu verwerfen.

Es muss darauf geachtet werden, dass eine mögliche Extravasation von Melphalan Hikma unbedingt vermieden wird. Bei schlechten peripheren Venen sollte die Verwendung eines zentralen Venenkatheters in Betracht gezogen werden.

Bei Verabreichung von hochdosiertem Melphalan mit oder ohne autologer Knochenmarktransplantation wird empfohlen, einen zentralen Venenkatheter zu verwenden.

Einzelheiten zur regionalen arteriellen Perfusion sind der wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Melphalan Hikma ist ein zytotoxisches Arzneimittel, das zur allgemeinen Klasse der alkylierenden Substanzen gehört. Es sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung maligner Erkrankungen mit solchen Substanzen verfügen. Wie bei jeder Hochdosis-Chemotherapie müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um ein Tumorlyse-Syndrom zu verhindern.

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

Melphalan Hikma kann bei Extravasation lokale Gewebeschäden verursachen und sollte daher nicht direkt in eine periphere Vene injiziert werden. Es wird empfohlen, Melphalan Hikma mittels langsamer Injektion in eine schnelllaufende intravenöse Infusionslösung über einen desinfizierten Injektionsport oder einen zentralen Venenkatheter zu verabreichen.

Angesichts der damit verbundenen Gefahren und des Grads 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 Verabreichung von Antiinfektiva und die Verabreichung von Blutprodukten nach Bedarf in Erwägung gezogen werden.

Vor der Anwendung von hochdosiertem Melphalan sollten ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion sichergestellt werden. Melphalan Injektionen sollten nicht ohne hämatopoetischen Stammzelltransplantation in Dosen von über 140 mg/m² verabreicht werden.

Wie bei jeder zytotoxischen Chemotherapie müssen angemessene empfängnisverhütende Maßnahmen bis zu sechs Monate nach Beendigung der Behandlung ergriffen werden, wenn einer der beiden Partner Melphalan Hikma erhält. Bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms sind nicht-hormonelle Verhütungsmethoden angezeigt.

Sichere Handhabung von Melphalan Hikma

Bei der Handhabung von Zubereitungen mit Melphalan sind die Leitlinien für die Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln zu befolgen. Die Augen, die Haut und die Schleimhäute der Patienten müssen vor dem Kontakt mit der Melphalan Injektions-/Infusionslösung oder der rekonstituierten Lösung geschützt werden.

Überwachung

Da Melphalan eine stark myelosuppressive Substanz ist, ist eine sorgfältige Überwachung der Blutwerte zwingend erforderlich, um eine übermäßige Myelosuppression sowie das Risiko einer irreversiblen Knochenmarkaplasie 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 vorübergehend unterbrochen werden. Melphalan Hikma sollte im Hinblick auf die erhöhte Knochenmarktoxizität nach einer kürzlich erfolgten Strahlen- oder Chemotherapie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Die Inzidenz von Diarrhö, Erbrechen und Stomatitis ist die dosislimitierende Toxizität bei Patienten, die hohe intravenöse Dosen Melphalan Hikma in Kombination mit einer autologen Knochenmarktransplantation erhalten haben. Eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid scheint den Schweregrad der, durch hochdosiertes Melphalan induzierten gastrointestinalen Schäden, zu reduzieren. Einzelheiten sollten der Literatur entnommen werden.

Neutropenie und Thrombozytopenie

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

Venöse thromboembolische Ereignisse

Patienten, die mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombose und Lungenembolie (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko scheint in den ersten 5 Monaten der Therapie am größten zu sein, insbesondere bei Patienten mit zusätzlichen thrombotischen Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie, Hyperlipidämie und Thrombose in der Vorgeschichte). Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden, und es sollten Maßnahmen zur Minimierung aller veränderbaren Risikofaktoren ergriffen werden. Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe und Dosierung/Antikoagulationstherapie sind in Abschnitt 4.2 aufgeführt. Patienten und Ärzten wird empfohlen, auf die Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie zu achten. Die Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Arm- oder Beinschwellungen entwickeln. Tritt bei einem Patienten ein thromboembolisches Ereignis auf, ist die Behandlung sofort abzubrechen und die Standard-Antikoagulationstherapie einzuleiten. Sobald sich der Patient unter der Antikoagulationstherapie stabilisiert hat und jegliche Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses behandelt wurden, kann die Melphalan-Behandlung in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason in Abhängigkeit einer Nutzen-Risiko-Bewertung in der ursprünglichen Dosis wieder aufgenommen werden. Der Patient sollte die Antikoagulationstherapie während des gesamten Behandlungsverlaufs fortsetzen.

Nierenfunktionsstörung

Die Clearance von Melphalan kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die auch eine urämische Knochenmarkssuppression haben können, verringert sein. Eine Dosisreduktion kann daher erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Zu einem Anstieg des Blutharnstoffs, siehe Abschnitt 4.8. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollten engmaschig auf Anzeichen/Signale einer Überdosierung überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

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

Mutagenität

Melphalan ist bei Tieren mutagen. Bei mit Melphalan behandelten Patienten wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

Kanzerogenität (Ssekundäres Primär malignom)

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

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, trat im Vergleich zu einer Behandlungsgruppe, die solche Substanzen nicht erhielt, akute Leukämie mit signifikant erhöhter Häufigkeit auf.

Vor Beginn der Behandlung mit Melphalan muss das leukämogene Risiko gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden, insbesondere, wenn die Anwendung von Melphalan in Kombination mit Thalidomid oder Lenalidomid und Prednison in Betracht gezogen wird, da sich gezeigt hat, dass diese Kombinationen das leukämogene Risiko erhöhen. Vor, während und nach der Behandlung müssen die Ärzte deshalb den Patienten jederzeit mittels der üblichen Messungen, um die Früherkennung von Krebs 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 Merkmale des Patienten (z. B. Alter, Ethnizität), primäre Indikation und Behandlungsmodalitäten (z. B. Bestrahlungstherapie, Transplantation) sowie umweltbedingte Risikofaktoren (z. B. Tabakkonsum) sollten vor der Verabreichung von Melphalan bewertet werden.

Empfängnisverhütung

Aufgrund eines erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten die mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder in Kombination mit Thalidomid und Prednison oder mit Dexamethason behandelt werden, werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen. Wenn eine Patientin gegenwärtig ein kombiniertes orales Kontrazeptivum anwendet, sollte sie zu einer anderen zuverlässigen kontrazeptiven Methode wechseln (d.h. ovulationshemmende Progesteronpillen wie Desogestrel, Barrieremethode etc.). Das Risiko für eine venöse Thromboembolie bleibt für 4 - 6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums weiter bestehen.

Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit

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

Einige tierexperimentelle Studien geben Hinweise darauf, dass Melphalan eine unerwünschte Wirkung auf die Spermatogenese haben kann. Daher ist es möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten zu vorübergehender oder dauerhafter Sterilität führen kann.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 2,04 mmol (47 mg) Natrium pro Durchstechflasche des Lösungsmittels, entsprechend 2,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 5 Vol.-% Alkohol (Ethanol), d.h. bis zu 0,4 g pro Durchstechflasche des Lösungsmittels, entsprechend 10 ml Bier oder 4,2 ml Wein. Ein gesundheitliches Risiko besteht für Patienten die unter Alkoholismus leiden, bei Schwangeren oder Stillenden, Kindern und Hochrisikogruppen, wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie. Durch den Alkoholgehalt dieses Arzneimittels kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinträchtigt werden.

Dieses Arzneimittel enthält 6,3 g Propylenglycol pro Durchstechflasche des Lösungsmittels.

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

Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Als Konsequenz sollte die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden 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. Nierenfunktionsstörungen (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

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 hämorrhagischen Enterokolitiden mit Todesfolge geführt.

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

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde bei Patienten mit einer Knochenmarktransplantation beobachtet, die hochdosiertes Melphalan intravenös erhielten, und die anschließend mit Ciclosporin zur Verhütung einer Graft-versus-Host-Reaktion behandelt wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung für Frauen im gebärfähigen Alter

Wie bei allen zytotoxischen Behandlungen sollten Patientinnen, die Melphalan erhalten, bis zu sechs Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame und zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Die Verwendung hormoneller Verhütungsmittel sollte bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms vermieden werden.

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Melphalan bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund der mutagenen Eigenschaften und der strukturellen Ähnlichkeit von Melphalan mit bekannten teratogenen Substanzen ist es möglich, dass Melphalan bei Kindern von behandelten Patientinnen angeborene Fehlbildungen verursacht.

Die Anwendung von Melphalan während der Schwangerschaft sollte nach Möglichkeit vermieden werden, insbesondere im ersten Trimester. In jedem Fall muss das potenziellen Risiko für den Fötus gegen den zu erwartenden Nutzen für die Mutter abgewogen werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Einige tierexperimentelle Studien geben Hinweise darauf, dass Melphalan unerwünschte Wirkungen auf die Spermatogenese haben kann (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist es möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten zu vorübergehender oder dauerhafter Sterilität führen kann.

Es wird empfohlen, dass Männer, die mit Melphalan behandelt werden, während der Behandlung und bis zu drei Monate danach kein Kind zeugen und sich vor der Behandlung zum Thema Spermakonservierung beraten lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit als Folge der Melphalan-Behandlung besteht.

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

Es gibt keine Daten zu den Auswirkungen der Behandlung mit Melphalan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund des pharmakologischen Profils ist ein solcher Effekt nicht zu erwarten. Bei der Beratung von Patienten, die aufgrund maligner Erkrankungen behandelt werden, wird empfohlen, ihren allgemeinen Gesundheitszustand zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Für dieses Arzneimittel existiert keine klinische Dokumentation nach heutigen Maßstäben, die zur Häufigkeitsbestimmung der Nebenwirkungen herangezogen werden könnte. Nebenwirkungen können je nach Indikation, Dosierung und Kombination mit anderen therapeutischen Substanzen unterschiedlich häufig auftreten.

Nachfolgend sind Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind 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
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Sekundäre akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS), sekundäres Primärmalignom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt
	Selten	Hämolytische Anämie ¹
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen (siehe auch Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) ²
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose (einschließlich Berichte von tödlich verlaufenden Fällen)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen, Stomatitis bei hoher Dosierung
	Selten	Stomatitis bei konventioneller Dosierung
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Leberfunktionsstörungen, 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 Exantheme und Pruritus (siehe auch Erkrankungen des Immunsystems)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (nach parenteraler Verabreichung zur regionalen Perfusion der Extremitäten)	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 ³
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Azoospermie und Amenorrhö (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Subjektive und vorübergehende Hitzewallungen und/oder Parästhesien

¹ Da Melphalan eine stark myelosuppressive Substanz ist, ist eine sorgfältige Überwachung der Blutwerte zwingend erforderlich, um eine übermäßige Knochenmarksdepression und das Risiko einer irreversiblen Knochenmarksaplasie zu vermeiden. Da die Blutwerte auch nach Beendigung der Therapie weiter abfallen können, sollte die Behandlung bei den ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Absinkens der Leukozyten- oder Thrombozytenwerte unterbrochen werden.

² Allergische Reaktionen wie Urtikaria, Ödem, Hautausschläge und anaphylaktischer Schock treten nach Verabreichung der Initial- oder Erhaltungsdosis auf, insbesondere nach intravenöser Verabreichung von Melphalan. Auch über Herzstillstand ist in seltenen Fällen im Zusammenhang mit allergischen Reaktionen berichtet worden.

³ Bei Myelom-Patienten mit Nierenschädigung wurden in den frühen Stadien der Melphalan-Therapie temporäre signifikante Zunahmen des Harnstoffs im Blut festgestellt.

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 Auswirkungen einer akuten intravenösen Überdosierung sind Übelkeit und Erbrechen. Eine Schädigung der gastrointestinalen Mukosa kann nachfolgen. Ferner wurde nach Überdosierung über Diarrhoe, gelegentlich hämorrhagisch, 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 Hospitalisierung, Schutz durch Antibiotika 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 bifunktioneller, alkylierender Wirkstoff. Die Bildung von Carbonium-Zwischenstufen durch jede der beiden Bis-2-Chloroethylgruppen führt zur Alkylierung durch kovalente Bindung mit dem Stickstoff in Position 7 des Guanins der DNA, was die zwei DNA-Stränge quervernetzt und dadurch 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 zu als auch für die maximale Plasmakonzentration.

In Studien zur absoluten Bioverfügbarkeit von Melphalan reichte die mittlere 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 darauf, dass sich die Proteinbindung im Bereich der üblicherweise bei einer Standarddosistherapie erreichten Plasmakonzentrationen linear verhält, 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 % binden an das saure α_1 -Glykoprotein. Zusätzlich haben Studien zur Melphalan-Bindung gezeigt, dass eine irreversible Komponente besteht, die der Alkylierungsreaktion mit den Plasmaproteinen zuzuschreiben ist.

Nach einer zweiminütigen Infusion in Dosen von 5 bis 23 mg/m² Körperoberfläche (ca. 0,1 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht bei 10 Patienten mit Ovarialkarzinomen oder 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 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 Gliedmaßen mit Melphalan 1,75 mg/kg Körpergewicht bei 11 Patienten mit einer anderen Tumorerkrankung (fortgeschrittenem malignen Melanom) betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State 2,87 ± 0,8 Liter und für das zentrale Kompartiment 1,01 ± 0,28 Liter.

Melphalan zeigt eine begrenzte Penetration der Blut-Hirn-Schranke. In mehreren Liquorproben wurden keine messbaren Arzneimittelmengen gefunden. Melphalan in niedrigen Konzentrationen (~10 % der Konzentration im Plasma) konnte in einer einzelnen Hochdosisstudie bei Kindern nachgewiesen werden.

Biotransformation

Aus den *In-vivo*- und *In-vitro*-Daten lässt sich schlussfolgern, dass der spontane Abbau und nicht die enzymatische Metabolisierung der entscheidende Faktor 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 zusammengefasste initiale und terminale Halbwertszeiten von 7,7 ± 3,3 Minuten bzw. 108 ± 20,8 Minuten berichtet. Nach Injektion von Melphalan wurden Mono- und Dihydroxymelphalan im Plasma der Patienten nachgewiesen, wobei Spitzenkonzentrationen nach ca. 60 bzw. 105 Minuten erreicht wurden. Eine ähnliche Halbwertszeit von 126 ± 6 Minuten wurde beobachtet, wenn Melphalan dem Serum des Patienten *in vitro* (37°C) hinzugefügt wurde, woraus sich schlussfolgern lässt, dass der spontane Abbau und nicht die enzymatische Metabolisierung der entscheidende Faktor für die Halbwertszeit des Arzneimittels beim Menschen sein könnte.

Nach einer zweiminütigen Infusion in Dosen von 5 bis 23 mg/m² Körperoberfläche (ca. 0,1 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht) bei 10 Patienten mit Ovarialkarzinom oder multiplem Myelom, betrugen 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/Minute angegeben.

Bei 15 Kindern und 11 Erwachsenen, die intravenös hochdosiertes Melphalan (140 mg/m² Körpergewicht) bei forcierter Diurese erhielten, wurden mittlere initiale und terminale Halbwertszeiten von 6,5 ± 3,6 Minuten bzw. 41,4 ± 16,5 Minuten gemessen. Die mittleren initialen bzw. terminalen Halbwertszeiten von 8,8 ± 6,6 bzw. 73,1 ± 45,9 Minuten wurden bei 28 Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen erfasst, die Dosen zwischen 70 und 200 mg/m² Körperoberfläche als eine Infusion über 2 bis 20 Minuten erhielten. Die mittlere Clearance wurde mit 564,6 ± 159,1 ml/Minute angegeben.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Clearance von Melphalan kann bei Nierenfunktionsstörungen verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

Melphalan ist im Tierversuch mutagen.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionsstudien an Ratten mit einer intraperitonealen Einzelinjektion von Melphalan in einer Dosis, die dem 0,48-fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (*maximum recommended human dose*, MRHD) entspricht, ergaben embryolethische und teratogene Wirkungen. Zu den kongenitalen Anomalien gehörten Anomalien des Gehirns (Unterentwicklung, Deformation, Meningozele und Enzephalozele), des Auges (Anophthalmus und Mikrophthalmus), Verkleinerung des Unterkiefers und des Schwanzes sowie Hepatozele. Nach Exposition gegenüber einer Mindestdosis des 0,48-fachen und des 0,81-fachen der MRHD an den Tagen 6. bzw. 9 traten hohe fötale Verluste auf und es wurden fötale Anomalien beobachtet. Eine Einzeldosis des 2,42-fachen der MRHD an den Tagen 12 bis 14 führte zur Embryoletalität (30 %), jedoch nicht zu fötalen Anomalien (siehe Abschnitt 4.6).

Fertilitätsstudien

Bei Mäusen zeigte intraperitoneal verabreichtes Melphalan in einer Dosis von 7,5 mg/kg Reproduktionseffekte, die sich bei männlichen Tieren auf zytotoxische Wirkungen in bestimmten Phasen der Spermatogenese zurückführen lassen und induzierte dominante letale Mutationen und vererbare Translokationen in post-meiotischen Keimzellen, insbesondere in der mittleren bis späten Phase der Spermatogenese.

Die weiblichen Tiere erhielten Melphalan in klinisch relevanten Dosierungen und wurden dann für den Großteil ihrer reproduktiven Lebenszeit mit unbehandelten männlichen Tieren gehalten. Eine ausgeprägte Verkleinerung der Wurfgröße wurde im ersten Intervall nach der Behandlung beobachtet, gefolgt von einer fast vollständigen Erholung. Danach wurde ein allmählicher Rückgang der Wurfgröße beobachtet. Gleichzeitig wurde ein Rückgang des Anteils der produktiven Weibchen beobachtet, der im Zusammenhang mit einer induzierten Verringerung der Zahl an kleinen Follikeln stand (siehe Abschnitt 4.6).

Genotoxizität

Melphalan wurde in einer Reihe von Kurzzeittests sowohl *in vitro* als auch *in vivo* auf Genotoxizität getestet. Bei Mäusen führte die intraperitoneale Verabreichung von Melphalan in Dosen, die dem 0,10- bis 3,25-fachen der MRHD entsprachen, zu einem Anstieg der Häufigkeit von dominanten letalen Mutationen, Chromosomenaberrationen, Schwester-Chromat-Austausch, Mikronuklei und DNA-Strangbrüchen.

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

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

Darüber hinaus induzierte es Aneuploidie und geschlechtsgebundene rezessive letale Mutationen bei *Drosophila* sowie Mutationen bei Bakterien. Es war bei allen Stämmen im Ames-Test bei Konzentrationen von 200 µg/Platte und mehr positiv. Die mutagene Aktivität von Melphalan war in Gegenwart von Leber-S9-Mix um das Dreifache erhöht, was unerwartet ist, da davon ausgegangen wird, dass für eine zytotoxische Wirkung von Melphalan keine Metabolisierung erforderlich ist.

Karzinogenität

Melphalan ist ein direkt wirkendes alkylierendes Mittel, das über einen genotoxischen Mechanismus karzinogen ist, was durch Tierstudien ausreichend belegt ist.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Povidon K12

Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)

Lösungsmittel

Natriumcitrat (Ph.Eur.)

Propylenglycol

Ethanol

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Melphalan Hikma ist nicht kompatibel mit Dextrose-haltigen Infusionslösungen. Es soll NUR mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Rekonstituierte Lösung: Nach der Rekonstitution muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Nicht verwendete Lösung muss verworfen werden. Die rekonstituierte Lösung darf nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden, da sich der Wirkstoff absetzen kann. Melphalan ist nur begrenzt haltbar und die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt mit steigender Temperatur rasch zu.

Rekonstituierte und weiter verdünnte Lösung zur Infusion: Die Gesamtzeit von der Zubereitung der Injektionslösung bis zum Abschluss der Infusion sollte 1,5 Stunden nicht überschreiten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen Zeit und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung 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

Durchstechflasche aus Glas Typ 1, verschlossen mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen und versiegelt mit einem Flip-off-Schnappdeckel aus Aluminium.

Packungsgröße:

Eine Packung enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel.

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 mg Melphalan.

Eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 10 ml Lösungsmittel zur Rekonstitution des Pulvers.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

MELPHALAN IST EIN AKTIVES ZYTOTOXISCHES MITTEL ZUR ANWENDUNG UNTER DER LEITUNG VON ÄRZTEN, DIE IN DER VERABREICHUNG SOLCHER MITTEL ERFAHREN SIND.

Die übliche Vorgehensweise beim Umgang mit zytotoxischen Substanzen und ihrer Entsorgung ist zu beachten:

- Die Mitarbeiter sind in der Rekonstitution des Arzneimittels zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Das Personal muss bei der Rekonstitution des Präparats geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen (Gummihandschuhe sind nicht geeignet).
- 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.

Bei versehentlichem Augenkontakt mit Melphalan Hikma sofort mit Natriumchlorid-Augenspülung oder viel Wasser spülen und unverzüglich einen Arzt aufsuchen. Bei Hautkontakt sind die betroffenen Stellen sofort mit Seife und viel kaltem Wasser abzuwaschen und unverzüglich ein Arzt zu konsultieren. Verschüttete Lösung sollte sofort mit einem feuchten Papiertuch aufgewischt werden, welches nach der Verwendung in einen Beutel zur Entsorgung von Hochrisikoabfall gegeben werden muss. Die kontaminierten Flächen müssen mit reichlich Wasser abgewaschen werden.

Zubereitung von Melphalan Hikma Pulver und Lösungsmittel für Injektions-/Infusionslösungen:

Melphalan Hikma Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung sollte bei Raumtemperatur (ca. 25 ° C) durch Rekonstitution des gefriergetrockneten Pulvers mit dem mitgelieferten Lösungsmittel hergestellt werden.

Es ist wichtig, dass das Pulver und das Lösungsmittel vor der Herstellung der Lösung Raumtemperatur aufweisen. Das Erwärmen des Lösungsmittels in der Hand kann die Rekonstitution erleichtern. 10 ml des Lösungsmittels sollten schnell auf einmal in die Durchstechflasche mit dem Pulver gegeben werden und sofort kräftig geschüttelt werden (etwa 1 Minute lang), bis eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel entsteht. Jede Durchstechflasche muss auf diese Weise einzeln rekonstituiert werden. Die resultierende Lösung enthält das Äquivalent von 5 mg wasserfreiem Melphalan pro ml und hat einen pH-Wert von etwa 6,5.

Die gebrauchsfertige Injektionslösung von Melphalan Hikma verfügt über eine begrenzte Stabilität und sollte unmittelbar vor der Anwendung hergestellt werden. Nicht verwendete Lösung, die nach einer Stunde übrig ist, muss nach den Standardrichtlinien für die Handhabung und Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln entsorgt werden.

Die rekonstituierte Lösung darf nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden, da dies zu Ausfällungen führt.

Sollten in den rekonstituierten oder verdünnten Lösungen sichtbare Trübungen oder Kristallisationen auftreten, ist die Zubereitung zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B Fervença
2705-906 Terrugem SNT,
Portugal

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7000447.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

19-Jul-2024

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig