

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



#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Melphalan SUN 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.  
Nach Zubereitung mit 10 ml Lösungsmittel enthält die Lösung 5 mg/ml Melphalan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 0,68 mmol (15,63 mg) Natrium, 0,52 ml (0,4 g) wasserfreies Ethanol und 6,0 ml Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Pulver: Weißes bis grauweißes lyophilisiertes Pulver

Lösungsmittel: Klare, farblose Lösung

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt 6,5.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

##### 4.1 Anwendungsgebiete

Melphalan ist in herkömmlicher intravenöser Dosis bei der Behandlung des multiplen Myeloms und Ovarialkarzinom angezeigt.

Melphalan ist in hoher intravenöser Dosis, mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation, zur Behandlung des multiplen Myeloms und des Neuroblastoms bei Kindern angezeigt.

Bei Verabreichung als regionale arterielle Perfusion ist Melphalan bei der Behandlung von lokalen malignen Tumoren der Extremitäten und lokalen Sarkomen im Weichteilgewebe der Extremitäten angezeigt.

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

##### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Melphalan sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt überwacht werden.

##### Allgemeine Information

Melphalan darf nur intravenös und als regionale arterielle Perfusion angewendet werden. Bei einer Dosis über 140 mg/m<sup>2</sup>, sollte Melphalan nicht ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation angewendet werden.

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

Ist eine direkte Infusion in eine schnell laufende Infusionslösung nicht möglich, kann Melphalan in einem Infusionsbeutel verdünnt verabreicht werden.

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

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

Angesichts der verbundenen Gefahren und dem Grad der erforderlichen unterstützenden Versorgung sollte die

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



Verabreichung von hochdosiertem Melphalan auf spezialisierte Zentren mit entsprechender Ausstattung beschränkt sein und nur von erfahrenen Klinikern verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

#### Thromboembolische Ereignisse

Eine Thromboseprophylaxe sollte mindestens während der ersten 5 Monate der Behandlung erfolgen, besonders bei Patienten mit weiteren thrombogenen Risikofaktoren. Die Entscheidung, Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe zu ergreifen, sollte bei jedem Patienten individuell nach einer sorgfältigen Bewertung der zugrundeliegenden Risikofaktoren getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

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

#### Dosierung

##### *Multiplles Myelom*

##### Konventionelle Dosis

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

Wird Melphalan als Monotherapie verwendet, ist die übliche intravenöse Dosierung 0,4 mg/kg Körpergewicht (KG) (16 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]). Die Behandlung wird in entsprechenden Abständen, z.B. alle 4 Wochen wiederholt, vorausgesetzt, dass das periphere Blutbild sich zwischenzeitlich erholt hat.

##### Hohe Dosis

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

##### *Ovarialadenokarzinom*

Bei intravenöser Anwendung als Monotherapie, wurde häufig eine Dosis von 1 mg/kg KG (ca. 40 mg/m<sup>2</sup> KOF), in Abständen von 4 Wochen wiederholt, verwendet.

In Kombination mit anderen Zytostatika werden Dosen zwischen 0,3 mg und 0,4 mg/kg KG (12 bis 16 mg/m<sup>2</sup> KOF) verwendet, die alle 4 bis 6 Wochen wiederholt werden.

##### *Fortgeschrittenes Neuroblastom*

Dosen von 100 bis 240 mg/m<sup>2</sup> KOF (manchmal verteilt auf 3 aufeinanderfolgende Tage), mit anschließender hämatopoetischer Stammzelltransplantation wurden allein oder in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder anderen Zytostatika angewendet.

##### *Malignes Melanom*

Die regionale Perfusion mit Melphalan unter Hyperthermie wird im Rahmen einer adjuvanten Therapie bei malignen Melanomen im Frühstadium und zur Palliativbehandlung fortgeschrittener, aber lokalisierter Melanome angewandt. Dosierungen und Perfusionstechniken sind der wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen.

##### *Weichteilsarkome*

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

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



#### Spezielle Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

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

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

##### *Ältere Patienten*

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

Die Erfahrungen mit hochdosiertem Melphalan bei älteren Patienten sind begrenzt. Bevor eine intravenöse Therapie mit hochdosiertem Melphalan begonnen wird, sollten 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.

Zurzeit verfügbare pharmakokinetische Daten rechtfertigen keine absolute Empfehlung zur Dosisreduktion bei der Verabreichung von Melphalan bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, aber es kann ratsam sein, zunächst eine reduzierte Dosis zu verwenden, bis eine Toleranz festgestellt wird.

Wenn Melphalan in herkömmlicher intravenöser Dosierung verwendet wird (8-40 mg/m<sup>2</sup> KOF), wird empfohlen, die erste Dosis um 50 % zu verringern. Die nachfolgende Dosis richtet sich nach dem Grad der hämatologischen Suppression.

Bei hohen intravenösen Dosen von Melphalan (100 bis 240 mg/m<sup>2</sup> KOF) hängt die Notwendigkeit einer Dosisreduktion vom Grad der Beeinträchtigung der Nierenfunktion, ob die hämatopoetischen Stammzellen wieder infundiert werden und sowie von der therapeutischen Notwendigkeit, ab. Im Allgemeinen ist bei der Behandlung mit hochdosiertem Melphalan ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) eine 50 %ige Dosisreduktion üblich.

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

#### Art der Anwendung

##### *Injektion/Infusion*

Für Anweisungen zur Rekonstitution und falls zutreffend zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

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

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

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

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

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



Da Melphalan myelosuppressiv wirkt, ist es erforderlich, während der Therapie häufig Kontrollen des Blutbildes durchzuführen. Gegebenenfalls ist die Verabreichung zu unterbrechen oder die Dosis anzupassen.

Melphalan kann lokale Gewebsschäden hervorrufen, wenn es zum Auftreten von Paravasaten kommt. Konsequenterweise sollte dieses Arzneimittel daher nicht direkt in eine periphere Vene injiziert werden.

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

Ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion der Patienten sollten vor Einleitung einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan sichergestellt sein.

Im Hinblick auf eine erhöhte Knochenmarkstoxizität, sollte Melphalan bei Patienten, die sich kürzlich einer Strahlen- oder Chemotherapie unterzogen haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Wie bei allen Zytostatika-haltigen Chemotherapien sollten geeignete empfängnisverhütende Maßnahmen auch noch drei Monate nach Beendigung der Therapie getroffen werden, wenn einer der Partner Melphalan erhält. Bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms sind nicht-hormonelle Verhütungsmethoden angezeigt.

#### Überwachung

Da Melphalan eine stark myelosuppressive Substanz ist, muss eine sorgfältige Überwachung des Blutbildes erfolgen, um eine Myelosuppression und 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 zeitweilig unterbrochen werden.

Die Häufigkeit von Diarrhö, Erbrechen und Stomatitis sind die dosislimitierende Toxizität in Patienten, welche hohe intravenöse Dosen von Melphalan in Verbindung mit einer autologen Knochenmarkstransplantation erhalten haben. Eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid scheint den Schweregrad von gastro-intestinalen Schäden, verursacht durch hohe Dosen Melphalan, zu verringern. Für weitere Details sollte die Fachliteratur hinzugezogen werden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die renale Clearance von Melphalan kann bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, welche auch eine urämische Knochenmarkssuppression haben, vermindert sein. Eine Dosisreduktion kann daher erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Siehe Abschnitt 4.8 für unerwünschte Nebenwirkungen in Bezug auf Erhöhung des Blutharnstoffs. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Überdosierung überwacht werden.

#### Thromboembolische Ereignisse

Patienten, die sich einer Melphalan-Behandlung in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid mit Prednison oder Dexamethason unterziehen, haben ein erhöhtes Thromboserisiko (siehe Abschnitt 4.8). Besonders bei Patienten mit zusätzlichen thrombogenen Risikofaktoren sollten antithrombotische prophylaktische Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

#### Mutagenität

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

#### Kanzerogenität

Melphalan wurde als leukämogen beschrieben. Bei Anwendung von Melphalan wurden Fälle von akuter Leukämie bei der Behandlung von Amyloidose, malignem Melanom, multiplem Myelom, Makroglobulinämie, Kälteagglutinationskrankheit und Ovarialkarzinom beobachtet.

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.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

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



#### 5% Ethanol (Alkohol)

Dieses Arzneimittel enthält 5 Vol.-% Ethanol (Alkohol), d.h., bis zu 242 mg pro Dosis, entsprechend 10 ml Bier oder 2,4 ml Wein.

Gesundheitliches Risiko besteht für Patienten, die unter Alkoholismus leiden.

Ist bei Schwangeren bzw. Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer vorbestehenden Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

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

Durch diesen Alkoholgehalt kann Ihre Fahrtüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

#### Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol. Es kann Symptome wie nach Alkoholkonsum verursachen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen wird bei immunsupprimierten Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei Kindern und Jugendlichen wurde für das Busulfan-Melphalan-Regime 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.

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Empfängnisverhütung für Männer und Frauen im gebärfähigen Alter

Wie bei allen zytotoxischen Therapien, müssen Männer und Frauen, die Melphalan erhalten, wirksame und zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung bis drei Monate nach Beendigung der Therapie anwenden. Die Verwendung hormoneller Verhütungsmethoden bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms sollte vermieden werden.

##### Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Melphalan bei schwangeren Frauen.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, jedoch ist aufgrund der mutagenen Wirkung und der strukturellen Ähnlichkeit von Melphalan mit bekannten teratogenen Substanzen das Risiko von Missbildungen bei Kindern nicht auszuschließen, wenn ein Elternteil mit Melphalan behandelt worden ist.

Melphalan darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Melphalan.

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

Melphalan verursacht bei prämenopausalen Frauen eine Unterdrückung der Ovarienfunktion, die bei einer signifikanten Anzahl von Patientinnen zu einer Amenorrhö führt.

Tierstudien haben gezeigt, dass Melphalan unerwünschte Wirkungen auf die Spermatogenese haben kann (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist es möglich, dass Melphalan vorübergehende oder dauerhafte unerwünschte Wirkungen auf die männliche Fertilität haben kann. Es wird empfohlen, dass Männer, welche mit Melphalan behandelt werden, während der Behandlung und bis zu 3 Monate nach Beendigung der Therapie kein Kind zeugen. Zu einer Spermakonservierung vor Therapiebeginn wird angeraten.

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



**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. Auf Basis des pharmakologischen Profils, sind solche Auswirkungen nicht zu erwarten. Bei der Beratung von Patienten, die aufgrund maligner Erkrankungen behandelt werden, wird empfohlen, den allgemeinen Gesundheitszustand zu berücksichtigen.

**4.8 Nebenwirkungen**

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

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).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Polypen und Zysten)	Nicht bekannt	Sekundäre akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie führt
	Selten	hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen <sup>1</sup> (siehe auch Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)
Gefäßerkrankungen <sup>2</sup>	Nicht bekannt	Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Selten	Interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose (einschließlich Berichte von tödlich verlaufenden Fällen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <sup>3</sup>	Sehr häufig	Nausea, Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis bei hoher Dosierung
	Selten	Stomatitis bei konventioneller Dosierung
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Leberfunktionsstörungen, die von abnormen Leberwerten bis hin zu klinischen Manifestationen wie Hepatitis und Ikterus reichen. Lebervenenverschlüsse nach Hochdosis-Behandlung.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie bei hoher Dosierung
	Häufig	Alopezie bei konventioneller Dosierung
	Selten	Makulapapulöse Hautausschläge und Pruritus (siehe auch Erkrankungen des Immunsystems)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen <sup>4</sup>	Sehr häufig	Muskelatrophie, Muskelfibrose, Myalgie, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut
	Häufig	Kompartmentsyndrom
	Nicht bekannt	Muskelnekrose, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Häufig	Erhöhte Harnstoffwerte im Blut <sup>5</sup>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Azoospermie, Amenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Subjektives und vorübergehendes Wärmegefühl und/ oder Parästhesien

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



- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> 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).
- <sup>3</sup> Bei hohen intravenösen Melphalan-Dosen in Verbindung mit autologer Knochenmarktransplantation wird die Inzidenz von Diarrhö, 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 zu entnehmen.
- <sup>4</sup> Nur mit Melphalan-Infusion nach Verabreichung einer regionalen Perfusion in der Extremität.
- <sup>5</sup> 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  
53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome und Anzeichen

Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Nausea, Erbrechen und Diarrhö sind die wahrscheinlichsten Anzeichen einer akuten oralen Überdosierung.

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

##### Behandlung

Soweit erforderlich, sollten allgemein unterstützende Maßnahmen zusammen mit entsprechenden Blut- und Thrombozytentransfusionen eingeleitet werden. Außerdem kommen stationäre Aufnahme, 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: Antineoplastisches und immunmodulatorisches Mittel, Antineoplastisches Mittel, alkylierende Wirkstoffe, Stickstofflost-Analoga, ATC-Code: L01AA03.

##### Wirkmechanismus

Melphalan ist ein bifunktioneller, alkylierender Wirkstoff. Die Bildung von Carbonium-Zwischenstufen durch jede der beiden 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.

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



#### 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, dass sich die Proteinbindung linear zu den Plasmakonzentrationen verhält, die üblicherweise bei der Therapie mit der Standarddosis erreicht werden, aber dass die Bindung bei Therapien mit hohen Dosen konzentrationsabhängig wird. Serum-Albumin ist das wichtigste Bindungsprotein und macht etwa 55 bis 60 % der Bindung aus, 20 % binden an das saure  $\alpha$ 1-Glykoprotein. Zusätzlich haben Studien zur Melphalan-Bindung gezeigt, dass eine irreversible Komponente besteht, die der Alkylierungsreaktion mit den Plasmaproteinen zuzuschreiben ist.

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

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

Melphalan zeigt eine möglicherweise dosisabhängige begrenzte Penetration der Blut-Hirn-Schranke. In mehreren Liquorproben war das Medikament nicht nachzuweisen. Andererseits konnte Melphalan in niedrigen Konzentrationen (~10 % der Konzentration im Plasma) in einer Einzelstudie mit höheren Dosen 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 bestimmende Faktor für die Halbwertszeit des Arzneimittels beim Menschen ist.

##### Elimination

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

Bei 8 Patienten, die eine einzelne Bolus-Dosis von 0,5 bis 0,6 mg/kg KG erhielten, wurden zusammengefasste initiale und terminale Halbwertszeiten von 7,7 ± 3,3 Minuten bzw. 108 ± 20,8 Minuten berichtet. Nach Injektion von Melphalan wurden Monohydroxymelphalan und Dihydroxymelphalan im Plasma der Patienten nachgewiesen. Die maximale Plasmakonzentration dieser Metaboliten wird ungefähr nach 60 bzw. 105 Minuten erreicht.

Eine ähnliche Halbwertszeit von 126 ± 6 Minuten wurde beobachtet, wenn Melphalan dem Serum des Patienten *in vitro* (37 °C) hinzugefügt wurde, was darauf hinweist, dass der spontane Abbau und nicht die enzymatische Metabolisierung der entscheidende bestimmende Faktor für die Halbwertszeit des Arzneimittels beim Menschen sein könnte.

Nach einer zweiminütigen Infusion in Dosen von 5 bis 23 mg/m<sup>2</sup> KOF (entspricht ca. 0,1 bis 0,6 mg/kg KG) an 10 Patienten mit Ovarialkarzinom bzw. multiplem Myelom, betrug die gepoolten initialen bzw. terminalen Halbwertszeiten von 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 hohe Dosen Melphalan (140 mg/m<sup>2</sup> KOF) bei forcierter Diurese erhielten, wurden mittlere initiale und terminale Halbwertszeiten von 6,5 ± 3,6 Minuten bzw. 41,4 ± 16,5 Minuten gemessen.

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



Die mittleren initialen bzw. terminalen Halbwertszeiten von  $8,8 \pm 6,6$  bzw.  $73,1 \pm 45,9$  Minuten wurden bei 28 Patienten mit verschiedenen Malignitäten erfasst, die Dosen zwischen 70 und 200 mg/m<sup>2</sup> KOF als eine Infusion über 2 bis 20 Minuten erhielten. Die mittlere Clearance wurde mit  $564,6 \pm 159,1$  ml/Minute angegeben.

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

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

##### *Ältere Personen*

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Mutagenität

Melphalan ist ein Zytostatikum und wurde deshalb in präklinischen Studien nicht intensiv untersucht. Melphalan ist mutagen *in vivo* und zeigte Chromosomenaberrationen. Für klinische Informationen zu der potentiellen Toxizität von Melphalan siehe Abschnitte 4.4 und 4.6.

#### Reproduktionstoxizität und Fertilität

In Studien zur Reproduktionstoxizität in Ratten mit einmaliger Gabe zeigte sich Melphalan teratogen. In Studien zur Reproduktionstoxizität mit wiederholter Gabe, zeigte sich Melphalan als maternal-toxisch und induzierte Missbildungen, intrauterinen Tod, Wachstumsverzögerung und eine gestörte Entwicklung.

Bei männlichen Mäusen induzierte eine einzelne Dosis Zytotoxizität und chromosomale Aberrationen in Spermien. Bei weiblichen Mäusen wurde eine Verringerung in der Anzahl an Jungen pro Wurf beobachtet. Auch einige Zeit nach Genesung wurde eine reduzierte Wurfgröße beobachtet. Dies steht im Zusammenhang mit einer reduzierten Anzahl an Follikeln.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

Povidon (K12), Salzsäure 36,5 % (zur pH-Einstellung)

#### Lösungsmittel

Natriumcitrat (Ph.Eur.), Ethanol 96 %, Propylenglycol, Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Melphalan SUN ist nicht kompatibel mit Infusionslösungen, die Dextrose enthalten, und es wird empfohlen, dass NUR Natriumchlorid 0,9 % w/v Injektionslösung verwendet wird.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen beim Anwender. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu verwerfen.

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



#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

##### Pulver

Klarglas-Durchstechflasche mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Verschluss aus Aluminium mit Flip-off-Kappe.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 50 mg Melphalan

##### Lösungsmittel

Klarglas-Durchstechflasche mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Verschluss aus Aluminium mit Flip-off-Kappe.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 10 ml Lösungsmittel

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

##### **Sicherer Umgang mit Melphalan SUN**

Die gebrauchsfertige Lösung von Melphalan SUN sollte von einer ausgebildeten Fachkraft, die mit deren Eigenschaften und den Anforderungen der sicheren Handhabung vertraut ist, hergestellt werden.

Die übliche Vorgehensweise beim Umgang mit antineoplastischen Substanzen und ihrer Entsorgung ist zu beachten. Für Anweisungen zur Verwendung siehe Abschnitt 4.2.

Die gebrauchsfertige Lösung von Melphalan SUN sollte in einer aseptischen Einrichtung der Apotheke unter einer Sterilbank hergestellt werden. Wenn eine solche Abteilung nicht verfügbar ist, sollte ein spezieller Raum genutzt werden.

##### **Das Personal sollte folgende Schutzkleidung beim Umgang mit Melphalan SUN tragen**

Einmalhandschuhe aus Latex oder Polyvinylchlorid von entsprechender Qualität (Gummihandschuhe sind nicht geeignet); Gesichtsmaske von entsprechender Qualität; Schutzbrille oder Brille, die nach Benutzung gründlich mit Wasser gewaschen werden sollten; Einmalschürze.

In einer aseptischen Einrichtung ist eine andere geeignete Kleidung erforderlich.

Verschüttete Lösung sollte sofort (durch Personal, welche passende Schutzkleidung trägt) mit einem Dampfdruckreiniger behandelt und mit einem Papiertuch aufgewischt werden, welches nach der Verwendung in einen Beutel zur Entsorgung von Hochrisikoabfall gegeben und gemäß der relevanten lokalen Anforderungen entsorgt werden muss. Die kontaminierten Flächen müssen mit reichlich Wasser abgewaschen werden.

Bei Hautkontakt von Melphalan SUN sind die betroffenen Stellen sofort und gründlich mit Seife und viel kaltem Wasser abzuwaschen. In solchen Fällen kann es ratsam sein, ärztlichen Rat einzuholen.

Falls Melphalan SUN versehentlich in die Augen kommt, ist SOFORT eine Augenspülung mit einem Natriumchlorid-Augenbad oder viel Wasser vorzunehmen und unverzüglich ein Arzt zu konsultieren.

Schwangere Mitarbeiter oder Mitarbeiter, die versuchen, schwanger zu werden, sind vom Umgang mit Melphalan SUN auszuschließen.

#### **Herstellung der Melphalan-Lösung**

Melphalan SUN sollte bei 25°C durch Auflösen des gefriergetrockneten Pulvers mit dem bereitgestellten Lösungsmittel hergestellt werden.

##### Rekonstitution

Es ist wichtig, dass das gefriergetrocknete Pulver und das bereitgestellte Lösungsmittel vor der Herstellung Raumtemperatur aufweisen. Das Erwärmen des Lösungsmittels kann die Herstellung erleichtern.

10 ml des Lösungsmittels sollten schnell auf einmal, in die Durchstechflasche mit dem Pulver gegeben werden und sofort kräftig (ca. eine Minute lang) geschüttelt werden, bis eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel erreicht wird. Jede Durchstechflasche muss auf diese Weise einzeln rekonstituiert werden. Die so hergestellte Lösung enthält in 1 ml 5 mg wasserfreies Melphalan und hat einen pH-Wert von ca. 6,5.

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



Größe Durchstechflasche	Menge des Lösungsmittels, das in die Durchstechflasche gegeben wird	Ungefähres verfügbares Volumen	Sollgehalt pro ml
50 mg	10 ml	10 ml	5 mg/ml

Die Melphalan Lösung hat eine begrenzte Stabilität und sollte unmittelbar vor der Anwendung hergestellt werden. Die rekonstituierte Lösung sollte nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden, da dies zu Ausfällungen führt.

#### Verdünnung

Für die Verdünnung ist die rekonstituierte Lösung mit der Konzentration von 5 mg/ml sofort mit einer 10 ml Spritze zu entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung zu geben. Diese Lösung gründlich durch Schütteln mischen, so dass ein Sollgehalt von 0,45 mg/ml an wasserfreiem Melphalan erreicht wird.

Menge der rekonstituierten Lösung, die in den Infusionsbeutel gegeben wird	Menge der 0,9 %igen Natriumchloridlösung	Ungefähres verfügbares Volumen	Sollgehalt pro ml
10 ml (50 mg)	100 ml	110 ml	0,45 mg/ml

Bei weiterer Verdünnung in einer Infusionslösung wird Melphalan instabil und die Abbaugeschwindigkeit erhöht sich rapide mit steigender Temperatur. Wird Melphalan bei 25°C infundiert, sollte zwischen der Zubereitung und der Infusion der Zeitraum von eineinhalb Stunden nicht überschritten werden.

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

Sobald eine sichtbare Trübung oder Kristallisation in der hergestellten oder verdünnten Lösungen auftritt, muss die Zubereitung verworfen werden.

#### Entsorgung

Nicht verwendete Lösung, die nach 1 Stunde übrig ist, ist gemäß den Richtlinien zur sicheren Handhabung und Entsorgung von Zytostatika zu beseitigen.

Die Entsorgung spitzer Gegenstände, wie Nadeln, Spritzen, Verabreichungssets und Ampullen sollte in starren Behältern erfolgen, die mit dem entsprechenden Warnsiegel versehen sind. Die an der Entsorgung beteiligten Mitarbeiter sollten die Vorsichtsmaßnahmen kennen, die einzuhalten sind und das Material sollte, falls zutreffend, durch Verbrennung vernichtet werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Tel.: 0214-40399-0  
Fax: 0214-40399-199  
E-Mail: info.de@sunpharma.com  
Internet: www.sunpharma.com/germany

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

99941.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27. September 2018

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



---

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

V01-00