

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

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

Wirkstoff: Melphalan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Melphalan Accord und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Melphalan Accord verabreicht wird?
3. Wie ist Melphalan Accord anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Melphalan Accord aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Melphalan Accord und wofür wird es angewendet?

Melphalan Accord enthält einen Wirkstoff namens Melphalan. Er gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die antineoplastische Mittel genannt werden (sie werden auch als Zytostatika oder Chemotherapie bezeichnet). Melphalan wird zur Behandlung von Krebs verwendet. Es wirkt, indem es die Anzahl von krankhaften Zellen, die Ihr Körper bildet, verringert.

Melphalan Accord wird angewendet bei:

- multiplem Myelom – eine Art von Krebs, der sich aus Zellen des Knochenmarks entwickelt, die Plasmazellen genannt werden. Plasmazellen helfen dabei, Infektionen und Erkrankungen zu bekämpfen, indem sie Antikörper bilden.
- Eierstockkrebs im fortgeschrittenen Stadium
- Neuroblastom bei Kindern – einer Krebserkrankung des Nervensystems
- malignem Melanom – Hautkrebs
- Weichteilsarkomen – Krebs von Muskeln, Fett, Bindegewebe, Blutgefäßen oder anderen Stützgeweben des Körpers

Wenn Sie weitere Erklärungen zu diesen Krankheiten wünschen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Melphalan Accord verabreicht wird?

Melphalan Accord darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Melphalan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie unter einer starken Verminderung der Bildung von Blutzellen im Knochenmark leiden (schwere Knochenmarkdepression).

Melphalan Accord darf nicht angewendet werden, wenn oben Genanntes auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung von Melphalan Accord mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Melphalan Accord verabreicht wird.

Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn:

- Sie gerade eine Strahlen- oder Chemotherapie erhalten oder diese vor kurzem erhalten haben
- Sie Nierenprobleme haben
- Sie geimpft werden müssen oder kürzlich geimpft wurden. Einige Impfungen (wie etwa Polio, Masern, Mumps und Röteln) können zum Auftreten einer Infektion mit dem Impferreger führen, wenn sie während einer Behandlung mit Melphalan Accord durchgeführt werden.
- wenn Sie ein kombiniertes orales Verhütungsmittel (die Pille) anwenden. Der Grund dafür ist das erhöhte Risiko einer venösen Thromboembolie (ein Blutgerinnsel, das sich in einer Vene bildet und an einen anderen Ort wandert) bei Patienten mit Multiplem Myelom (siehe Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit)

Melphalan kann bei einer geringen Anzahl von Patienten das Risiko für das Auftreten anderer Arten von Krebs (z. B. sekundäre solide Tumoren) erhöhen, insbesondere wenn es in Kombination mit Lenalidomid, Thalidomid oder Prednison angewendet wird. Ihr Arzt muss die Vorteile und die Risiken bei der Verschreibung von Melphalan sorgfältig abwägen.

Thromboembolische Komplikationen

Ein erhöhtes Risiko für eine tiefe Venenthrombose (Bildung eines Blutgerinnsels, Thrombus genannt, in einer tiefen Vene, vorwiegend in den Beinen) und einer Lungenembolie (Verstopfung der Hauptarterie der Lunge oder ihrer Verzweigungen durch ein Blutgerinnsel, das sich löst und in die Lunge wandert) kann auftreten, wenn Melphalan in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die die Funktionsweise Ihres Immunsystems beeinflussen können (z. B. Lenalidomid/Thalidomid), und mit anderen Arzneimitteln, die den Nutzen der Behandlung mit Melphalan erhöhen können (z. B. Prednison/Dexamethason).

Ihr Arzt wird nach sorgfältiger Beurteilung Ihrer zugrundeliegenden Risikofaktoren (z. B. Rauchen, erhöhter Blutdruck, hohe Blutfettwerte, Thrombose in der Vorgeschichte) entscheiden, welche Maßnahmen ergriffen werden sollen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten.

Anwendung von Melphalan Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies schließt pflanzliche Arzneimittel ein.

Sie müssen insbesondere mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sprechen, wenn Sie Folgendes erhalten:

- Andere Zytostatika (Chemotherapie)
- Nalidixinsäure (ein Antibiotikum zur Behandlung von Harnwegsinfektionen)
- Ciclosporin (verwendet zur Vermeidung einer Abstoßung eines Organs oder von Geweben nach einer Transplantation oder zur Behandlung bestimmter Hauterkrankungen wie Psoriasis und Ekzem oder zur Behandlung von rheumatoider Arthritis)
- Bei Kindern: Busulfan (ein anderes Zytostatikum zur Behandlung bestimmter Arten von Krebs)

Impfung während der Anwendung von Melphalan Accord

Wenn Sie eine Impfung erhalten sollen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor diese durchgeführt wird. Einige Impfungen (wie etwa Polio, Masern, Mumps und Röteln) können zum Auftreten einer Infektion mit dem Impferreger führen, wenn sie während einer Behandlung mit Melphalan Accord durchgeführt werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit Melphalan wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es zu einer dauerhaften Schädigung des ungeborenen Kindes kommen kann. Verlässliche empfängnisverhütende Maßnahmen müssen ergriffen werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden, während Sie oder Ihr Partner diese Injektionen erhalten. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie bereits schwanger sind, ist es wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie Melphalan Accord erhalten. Der Arzt wird die Risiken und den Nutzen der Behandlung mit Melphalan für Sie und Ihr ungeborenes Baby abwägen.

Verhütungsmethoden bei Frauen und Männern

Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Melphalan Accord kann Ihre Spermien oder Eizellen schädigen. Es wird empfohlen, dass Männer, die eine Behandlung mit Melphalan erhalten, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zeugen. Verlässliche empfängnisverhütende Maßnahmen müssen ergriffen werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden, während Sie oder Ihr Partner diese Injektionen erhalten. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung mit Melphalan Accord nicht stillen. Fragen Sie Ihren Arzt oder Ihre Hebamme um Rat.

Fortpflanzungsfähigkeit

Melphalan Accord kann die Eierstöcke oder Spermien beeinträchtigen, was zu Unfruchtbarkeit (Unfähigkeit, ein Kind zu bekommen) führen kann. Bei Frauen kann die monatliche Regelblutung ausbleiben (Amenorrhö) und bei Männern kann es zu einem vollständigen Fehlen von Spermien kommen (Azoospermie). Aufgrund der Möglichkeit des Fehlens von Spermien als Ergebnis der Melphalan-Behandlung wird Männern geraten, sich vor Beginn der Behandlung bezüglich der Konservierung von Spermien beraten zu lassen. Es wird empfohlen, dass Männer, die eine Behandlung mit Melphalan erhalten, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zeugen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zum Einfluss dieses Arzneimittels auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.



“Achtung: Dieses Arzneimittel kann die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen.”

Melphalan Accord enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 46,9 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 2,3 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Melphalan Accord enthält Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 5 % Ethanol (Alkohol), d. h. bis zu 396 mg pro Durchstechflasche. Die Menge entspricht 10 ml Bier oder 4,2 ml Wein pro Durchstechflasche. Es besteht ein gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden. Ist bei Schwangeren bzw. Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko aufgrund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

Melphalan Accord enthält Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 6225 mg Propylenglycol pro Durchstechflasche. Wenn Ihr Kind jünger als 5 Jahre ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor ihm dieses Arzneimittel verabreicht

wird, insbesondere wenn Ihr Kind andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, wenn sie schwanger sind oder stillen, es sei denn, Ihr Arzt hat es Ihnen empfohlen. Ihr Arzt führt möglicherweise zusätzliche Untersuchungen durch, während Sie dieses Arzneimittel erhalten.

Sie dürfen nicht mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, es sei denn, Ihr Arzt hat es Ihnen empfohlen. Ihr Arzt führt möglicherweise zusätzliche Untersuchungen durch, während Sie dieses Arzneimittel erhalten.

3. Wie ist Melphalan Accord anzuwenden?

Melphalan Accord soll Ihnen nur von einem in der Behandlung von Bluterkrankungen oder Krebs erfahrenen Facharzt verordnet werden.

Die Melphalan Accord-Injektionslösung kann verabreicht werden:

- als Infusion in Ihre Vene
- als Perfusion in einen bestimmten Teil Ihres Körpers durch eine Arterie

Ihr Arzt entscheidet, welche Menge und wie lange Sie Melphalan Accord erhalten. Brechen Sie die Behandlung nicht vorzeitig ab.

Die Arzneimittelmenge richtet sich nach:

- Ihrem Körpergewicht bzw. der Körperoberfläche (einer spezifischen Messgröße, die Ihr Körpergewicht und Ihre Körpergröße berücksichtigt)
- anderen Arzneimitteln, die Sie erhalten
- Ihrer Erkrankung
- Ihrem Alter
- möglichen Nierenproblemen

Wenn Sie Melphalan Accord erhalten, wird Ihr Arzt regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen. Dies dient dazu, die Anzahl der Zellen in Ihrem Blut zu überprüfen. Aufgrund der Ergebnisse dieser Tests kann Ihr Arzt Ihre Dosis verändern.

Wenn Sie eine größere Menge von Melphalan Accord erhalten haben, als Sie sollten

Ihr Arzt verabreicht Ihnen Melphalan Accord. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Wenn Sie glauben, dass Sie zu viel erhalten haben, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie Anzeichen oder Symptome einer Thromboembolie (wie z. B. Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Arm- oder Beinschwellungen) entwickeln, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Wenn bei Ihnen ein thromboembolisches Ereignis auftritt, kann Ihr Arzt entscheiden, die Behandlung abzubrechen und eine Standardtherapie zur Gerinnungshemmung zu beginnen. Sobald die thromboembolischen Ereignisse unter Kontrolle sind, wird Ihr Arzt entscheiden, ob die Behandlung mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder mit Thalidomid und Prednison oder mit Dexamethason wieder fortgesetzt werden soll.

Wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, sprechen Sie mit Ihrem Facharzt oder begeben Sie sich direkt ins Krankenhaus:

- eine allergische Reaktion. Mögliche Anzeichen sind:
 - Ausschlag, Knoten oder Nesselausschlag auf der Haut
 - Schwellung des Gesichts, der Augenlider oder Lippen
 - plötzliche pfeifende Atmung und Engegefühl in der Brust
 - Kollaps (aufgrund von Herzstillstand)
- jedes Anzeichen von Fieber oder einer Infektion (Halsschmerzen, wunde Mund oder Harnwegsprobleme)
- jeder unerwartete blaue Fleck oder jede unerwartete Blutung oder das Gefühl extremer Müdigkeit, Benommenheit oder Atemnot, da dies bedeuten könnte, dass zu wenig Blutkörperchen einer bestimmten Art gebildet werden
- wenn Sie sich plötzlich unwohl fühlen (auch bei normaler Körpertemperatur)
- wenn Ihre Muskeln schmerzen, sich steif oder schwach anfühlen und Ihr Urin dunkler als normal oder braun oder rot ist – wenn Sie Melphalan Accord direkt in Ihren Arm oder Ihr Bein erhalten

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen haben, die auch bei diesem Arzneimittel auftreten können:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Abfall der Anzahl der Blutkörperchen und Blutplättchen
- Übelkeit, Erbrechen und Durchfall
- Geschwüre im Mund – bei hoher Dosierung von Melphalan Accord
- Haarausfall – bei hoher Dosierung von Melphalan Accord
- ein kribbelndes oder warmes Gefühl an der Stelle, an der Melphalan Accord gespritzt wurde
- Probleme mit den Muskeln wie Muskelschwund und Muskelschmerzen – wenn Sie Melphalan Accord direkt in Ihren Arm oder Ihr Bein erhalten
- erhöhte Werte der Kreatinin-Kinase im Blut

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Haarausfall – bei normaler Dosierung von Melphalan Accord
- hoher Spiegel einer als Harnstoff bezeichneten Substanz im Blut – bei Personen mit Nierenproblemen, die wegen eines Myeloms behandelt werden
- ein Problem mit den Muskeln, das zu Schmerzen, Spannung, Kribbeln, Brennen oder Taubheitsgefühl führen kann und das als Kompartmentsyndrom bezeichnet wird. Dies kann passieren, wenn Sie Melphalan direkt in Ihren Arm oder Ihr Bein erhalten

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- eine Erkrankung, bei der Sie eine niedrige Anzahl roter Blutkörperchen haben, da diese vorzeitig abgebaut werden – dies kann dazu führen, dass Sie sich sehr müde, atemlos und benommen fühlen, Kopfschmerzen bekommen oder sich Ihre Haut oder Ihre Augen gelb färben
- Lungenprobleme, durch die Sie unter Umständen husten müssen oder eine pfeifende Atmung haben und Ihnen das Atmen schwerfällt
- Leberprobleme, die sich bei Blutuntersuchungen zeigen oder Gelbsucht (gelbe Verfärbung des Augenweißes und der Haut) verursachen können
- Geschwüre im Mund – bei normaler Dosierung von Melphalan Accord
- Hautausschlag oder juckende Haut

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Krebs des Knochenmarks, der schnell beginnt (akute myeloische Leukämie) und eine Gruppe von Krebsarten, bei denen unreife Blutzellen im Knochenmark nicht ausreifen und nicht zu gesunden Blutzellen werden (myelodysplastische Syndrome)
- Absterben von Muskelgewebe (Muskelnekrose), Auflösung von Muskelfasern (Rhabdomyolyse), die zu Muskelschwäche und Taubheitsgefühl führen

Die folgenden Nebenwirkungen treten auch bei Melphalan Accord auf:

- bei Frauen: Ausbleiben der monatlichen Regelblutung (Amenorrhö)

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

[anzeigen](#).

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Melphalan Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Melphalan Accord wird vom medizinischen Fachpersonal zubereitet. Sobald es zubereitet wurde, muss es sofort verwendet werden und darf nicht aufbewahrt oder gekühlt werden. Melphalan Accord-Injektionslösung, die nicht mehr benötigt wird, ist in einer Weise zu vernichten, die den geltenden lokalen behördlichen Anforderungen für die Entsorgung von Zytostatika entspricht.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Melphalan Accord enthält

- Der Wirkstoff ist Melphalan. Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält Melphalanhydrochlorid entsprechend 50 mg Melphalan.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Durchstechflasche mit Pulver: Salzsäure und Povidon K12 PF.
- Durchstechflasche mit Lösungsmittel: Natriumcitrat (E331), wasserfreies Ethanol (E1510), Propylenglycol (E1520) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 für Details zu diesen Inhaltsstoffen).

Melphalan wird in einem Lösungsmittel aufgelöst, bevor es injiziert wird.

Wie Melphalan Accord aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung Melphalan Accord enthält eine Durchstechflasche mit gefriergetrocknetem Pulver und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel.

Die Durchstechflasche mit dem Pulver enthält 50 mg des Wirkstoffs Melphalan (als Hydrochlorid) als Trockensubstanz in Pulverform. Das Pulver ist ein beinahe weißes bis gelbliches Pulver ohne Feststoffteilchen.

Die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel enthält 10 ml eines Lösungsmittels zur Rekonstitution (zum Auflösen) des Pulvers. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Lösung, die frei von sichtbaren Partikeln ist.

Melphalan-Pulver zum Auflösen: Durchsichtige Durchstechflasche aus Klarglas Typ I (15 ml) mit einem dunkelgrauen 20-mm-Brombutyl-Gummistopfen für Gefriertrocknungsprodukte und einer Aluminium-Bördelkappe mit dunkelroter, matter Kunststoff-Bördelkappe oben.

Durchstechflasche mit Lösungsmittel: Durchsichtige Durchstechflasche aus DC-Klarglas Typ I (10 ml) mit einem teflonbeschichteten, grauen 20-mm-Stopfen des Typs I aus Chlorbutylkautschuk und einer Aluminium-Bördelkappe mit gelber Kunststoffkappe.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

Hersteller

Labotatori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona,
Spanien

Accord Healthcare Polska SP. z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50
95-200 Pabianice
Polen

Z.Nr.:

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Name des Mitgliedsstaates	Name des Arzneimittels
Österreich	Melphalan Accord 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Deutschland	Melphalan Accord 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung
Frankreich	MELPHALAN ACCORD 50 mg/10mL, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 06.2021.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

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

Melphalan

Die vollständigen Verschreibungsinformationen entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Dosierung

Multiple Myelom

Melphalan zur Injektion wurde intermittierend entweder alleine oder in Kombination mit anderen Zytostatika in Dosen von 8 mg/m² Körperoberfläche bis 30 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht in Abständen von 2 bis 6 Wochen, eingesetzt. Weitere Details finden Sie in der Literatur.

Die Verabreichung von Prednison war ebenfalls in einigen Behandlungsschemata enthalten. Weitere Details zu Behandlungsprotokollen finden Sie in der veröffentlichten Literatur.

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

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

Bei Nierenfunktionsstörungen ist die Dosis um 50 % zu reduzieren (siehe „Nierenfunktionsstörungen“).

Angesichts der schweren Myelosuppression, die durch hohe Dosen einer Melphalan Accord-Injektion hervorgerufen wird, soll die Behandlung nur in spezialisierten Zentren mit der entsprechenden Ausstattung und von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Ovarialkarzinom

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

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

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.

Melphalan wurde auch zusammen mit Actinomycin D verabreicht. Die Dosierungsschemata im Detail sind der wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen.

Fortgeschrittenes Neuroblastom

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

Kinder und Jugendliche

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

Bei Kindern 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 Melphalan bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Bevor eine Therapie mit hochdosiertem Melphalan begonnen wird, soll daher ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion der älteren Patienten sichergestellt sein.

Nierenfunktionsstörung

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

Bei konventioneller intravenöser Dosierung von Melphalan (8 bis 40 mg/m² Körperoberfläche) muss die Dosis bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung anfänglich um 50 % verringert und anschließend an den Grad der Myelosuppression angepasst werden.

Bei hohen intravenösen Dosen (100 bis 240 mg/m² Körperoberfläche) ist die Notwendigkeit einer Dosisreduktion abhängig vom Ausmaß der Nierenfunktionsstörung, von therapeutischen Erfordernissen und ob hämatopoetische Stammzellen reinfundiert werden.

In Dosen über 140 mg/m² darf Melphalan nicht ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation gegeben werden. Bei der Verabreichung hoher Dosen von Melphalan als Injektion an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll immer eine Reduktion um 50 % vorgenommen 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

Die Melphalan-Injektion ist nur zur intravenösen Anwendung und regionalen arteriellen Perfusion vorgesehen. In Dosen über 140 mg/m² darf die Melphalan-Injektion nicht ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation gegeben werden.

Es wird empfohlen, die Melphalan-Injektionslösung langsam über einen Zuspritzport in eine schnelllaufende Infusionslösung zu injizieren. Falls die direkte Injektion in eine schnelllaufende Infusionslösung nicht möglich ist, kann die Melphalan-Injektion verdünnt in einem Infusionsbeutel verabreicht werden. Es muss darauf geachtet werden, eine mögliche Extravasation von Melphalan bei schlechtem Venenzugang zu vermeiden, und die Verwendung eines zentralen Venenkatheters soll in Betracht gezogen werden. Die Verabreichung über einen zentralen Venenkatheter wird empfohlen, wenn eine hohe Dosis Melphalan mit oder ohne autologer Knochenmarktransplantation verabreicht wird. Im Fall einer arteriellen regionalen Perfusion soll die Literatur für eine detaillierte Methode konsultiert werden.

Zubereitung der Melphalan-Injektionslösung

Die Melphalanlösung muss bei Raumtemperatur von etwa 25 °C hergestellt werden, indem das gefriergetrocknete Pulver mit dem Lösungsmittel/Verdünnungsmittel rekonstituiert wird.

Wenn das Lösungsmittel/Verdünnungsmittel bei einer niedrigen Temperatur verwendet wird, kann sich das gefriergetrocknete Pulver möglicherweise nicht richtig rekonstituieren und es können ungelöste Partikel sichtbar sein.

Rekonstitution

10 ml dieses Lösungsmittels/Verdünnungsmittels müssen in einer einzigen Gabe mit einer sterilen Nadel (20 Gauge oder größerer Durchmesser) hinzugefügt werden und das Fläschchen muss sofort kräftig geschüttelt werden, bis eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel entsteht. Wenn die Verdünnungsmittel langsam hinzugefügt werden und nicht sofort geschüttelt wird, können sich unlösliche Partikel bilden. Während des Schüttelns bildet sich eine beträchtliche Menge sehr kleiner Luftblasen, die bestehen bleiben und noch 2 bis 3 Minuten brauchen, um zu verschwinden. Da die resultierende Lösung recht zähflüssig ist, kann die Beurteilung der Klarheit der Lösung schwer sein. Die resultierende Lösung enthält das Äquivalent von 5 mg/ml Melphalan und hat einen pH-Wert von etwa 6,5.

Die Melphalan-Lösung hat eine begrenzte Stabilität und darf erst unmittelbar vor der Anwendung hergestellt werden. Nicht verwendete Lösungen müssen entsorgt werden (siehe „Entsorgung“ unten).

Die rekonstituierte Lösung soll farblos, klar und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein. Wenn eine solche Lösung nicht erhalten wird, ist sie zu verwerfen (siehe „Entsorgung“ unten).

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

Größe der Durchstechflasche	Volumen des Lösungs-/Verdünnungsmittels, das in die Durchstechflasche gegeben wird	Ungefähres verfügbares Volumen	Sollgehalt pro ml
50 mg	10 ml	10 ml	5 mg/ml

Verdünnung

10 ml der rekonstituierten Lösung mit der Konzentration von 5 mg/ml wasserfreiem Melphalan sind zu entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9 %iger intravenöser Natriumchlorid-Infusionslösung zu geben. Diese verdünnte Lösung gründlich mischen, so dass ein Sollgehalt von 0,45 mg/ml wasserfreiem Melphalan erreicht wird.

Volumen der rekonstituierten Lösung, die in den Infusionsbeutel gegeben wird	Volumen der 0,9 %igen intravenösen Natriumchlorid-Infusionslösung	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 Raumtemperatur von etwa 25 °C infundiert, darf zwischen der Zubereitung der rekonstituierten Lösung und dem Ende der Infusion ein Zeitraum von einer Stunde nicht überschritten werden.

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

Sicherer Umgang mit der Melphalan-Injektionslösung

Melphalan Accord 50 mg/10 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung muss von oder unter direkter Kontrolle eines Arztes, einer medizinischen Fachkraft oder eines Apothekers, die mit deren Eigenschaften und den Anforderungen der sicheren Handhabung vertraut sind, zubereitet werden.

Melphalan Accord muss in einer aseptischen Einheit der Apotheke in einem angemessenen vertikalen Laminar-Flow-Schrank hergestellt werden. Wenn eine solche Einheit nicht verfügbar ist, muss ein spezieller Raum einer Station oder Klinik genutzt werden.

Das Personal muss folgende Schutzkleidung bei der Zubereitung oder beim Umgang mit Melphalan Accord tragen:

- Einmal-OP-Handschuhe aus Latex oder Polyvinylchlorid von entsprechender Qualität (Gummihandschuhe sind nicht geeignet);
- medizinische Gesichtsmaske von entsprechender Qualität;
- Schutzbrille, die nach Benutzung gründlich mit Wasser gewaschen werden muss;
- Einmalschürze.

In einer aseptischen Einrichtung ist eine andere geeignete Kleidung erforderlich.

Verschüttete Lösung muss sofort (durch Personal, welches passende Schutzkleidung trägt) mit Papiertüchern aufgewischt werden, welche nach der Verwendung in ein Behältnis zur Entsorgung von Hochrisikoabfall gegeben und gemäß den geltenden Rechtsvorschriften entsorgt werden müssen. Die kontaminierten Flächen müssen mit reichlich Wasser abgewaschen werden.

Bei Hautkontakt mit der Melphalan-Lösung sind die betroffenen Stellen sofort mit Seife und viel kaltem Wasser abzuwaschen. In solchen Fällen ist es ratsam, ärztlichen Rat einzuholen.

Falls Melphalan versehentlich in die Augen kommt, ist SOFORT eine Augenspülung mit einem Natriumchlorid-Augenbad vorzunehmen und unverzüglich ein Arzt zu konsultieren. Wenn eine Natriumchlorid-Lösung nicht verfügbar ist, kann viel Wasser verwendet werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. In Ermangelung von Vorschriften ist die Lösung auf eine für giftige Chemikalien geeignete Weise zu entsorgen, z. B. durch Verbrennung bei hoher Temperatur oder durch tiefes Vergraben.

Die Entsorgung spitzer Gegenstände, wie Nadeln, Spritzen, Verabreichungssets und Ampullen muss in starren Behältern erfolgen, die mit den entsprechenden Warnsymbolen versehen sind. Die an der Entsorgung beteiligten Mitarbeiter müssen die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen einhalten und das Material muss gegebenenfalls durch Verbrennung vernichtet werden. Alle Entsorgungsvorgänge müssen in Übereinstimmung mit den geltenden Vorschriften durchgeführt werden.

Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Die unmittelbaren Wirkungen einer akuten intravenösen Überdosierung sind Übelkeit und Erbrechen. Außerdem kann eine Schädigung der gastrointestinalen Schleimhaut auftreten. Diarrhö, die manchmal hämorrhagisch ist, wurde nach einer Überdosierung berichtet.

Die toxische Hauptwirkung ist eine Knochenmarkdepression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt.

Behandlung

Es sollen allgemeine Unterstützungsmaßnahmen zusammen mit adäquaten Blut- und Thrombozytentransfusionen ergriffen werden. Außerdem sollen die Möglichkeit eines

Krankenhausaufenthalts, ein antibiotischer Schutz und die Verwendung von hämatologischen Wachstumsfaktoren in Betracht gezogen werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Das Blutbild ist nach einer Überdosierung mindestens vier Wochen lang engmaschig zu überwachen, bis Anzeichen für eine Erholung vorliegen.