

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Melphalan Tillomed 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung 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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Melphalan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Melphalan beachten?
3. Wie ist Melphalan anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Melphalan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

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

Melphalan enthält ein Arzneimittel, das Melphalan genannt wird, welches zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als alkylierende Verbindungen (auch Chemotherapie genannt) bezeichnet werden. Melphalan wird zur Behandlung von Krebs verwendet. Es wirkt, indem es die Anzahl von krankhaften Zellen verringert, die Ihr Körper bildet.

Melphalan wird angewendet bei:

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

Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie weitere Erklärungen zu diesem Arzneimittel wünschen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Melphalan beachten?

**Melphalan darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Melphalan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer schweren Verminderung der Blutzellbildung im Knochenmark (schwerer Knochenmarksuppression [Leukozyten < 2000/mm<sup>3</sup>; Thrombozyten < 50.000/mm<sup>3</sup>]) leiden.
- wenn Sie schwanger sind, vor allem in den ersten drei Monaten

- wenn Sie stillen

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Melphalan bei Ihnen angewendet wird.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie in folgenden Fällen mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie Melphalan anwenden:

- Wenn Sie bereits eine Strahlentherapie oder Chemotherapie erhalten oder vor kurzem erhalten haben,
- Wenn Sie Nierenprobleme haben,
- Wenn Sie eine Impfung erhalten werden oder vor kurzem geimpft wurden. Dies ist erforderlich, da manche Impfungen (wie gegen Kinderlähmung, Masern, Mumps und Röteln) bei Ihnen zu einer Infektion führen können, wenn Sie diese erhalten, während Sie mit Mephalan behandelt werden.

Melphalan wird Ihnen von einem Facharzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung von Veränderungen im Blutbild oder von Krebserkrankungen hat.

Da **lokale Gewebeschäden auftreten können**, sollte es nicht direkt in eine periphere Vene injiziert werden.

Da Melphalan **die Blutzellbildung im Knochenmark stark unterdrückt**, wird Ihr Arzt Ihre Blutwerte sorgfältig überwachen und wird, sofern erforderlich, die Behandlung unterbrechen, falls sich die Zahl der Blutzellen zu sehr vermindert. Es ist daher zwingend erforderlich, dass Sie Ihren Arzt zu den mit ihm abgesprochenen Terminen aufsuchen.

Wie andere alkylierende Substanzen kann auch Melphalan Leukämie verursachen. Das Leukämierisiko muss gegen den möglichen therapeutischen Nutzen der Melphalan-Behandlung abgewogen werden.

Melphala wirkt erbgutschädigend. **Männliche Patienten**, die mit Melphalan behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung mit Melphalan und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Beginn der Behandlung über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

### **Einnahme von Melphalan zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/ angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/ anzuwenden. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal vor allem, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Impfstoffe, die lebende Organismen enthalten (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen), da es möglicherweise zu schädlichen Reaktionen durch die Impfung kommen kann.
- andere zytotoxische Arzneimittel (Chemotherapie)
- Nalidixinsäure (ein Antibiotikum zur Behandlung von Harnwegsinfektionen), das zusammen mit hohen Dosen von Melphalan zu einer Entzündung der Darmschleimhaut und bei Kindern zu Blutungen führen kann
- Ciclosporin (verwendet, um die Abstoßung von Organen oder Geweben nach einer Transplantation zu verhindern oder um bestimmte Hauterkrankungen wie Psoriasis und Ekzeme zu behandeln oder zur Behandlung von rheumatoider Arthritis), kann zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### Schwangerschaft

Die Behandlung mit Melphalan während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da es zu einer dauerhaften Schädigung des ungeborenen Kindes kommen kann. Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Sollte eine Behandlung mit Melphalan dennoch erforderlich sein, sollte eine ärztliche Beratung hinsichtlich des Risikos von Nebenwirkungen für das Kind erfolgen.

### Stillzeit

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

### Fortpflanzungsfähigkeit

Melphalan kann Ihre Spermien oder Eizellen schädigen. Zur Vermeidung einer Schwangerschaft während Sie oder Ihr Partner diese Injektionen erhalten und für mindestens 6 Monate danach müssen zuverlässige empfängnisverhütende Maßnahmen getroffen werden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

Sie müssen mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie Autofahren oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, da der Alkoholgehalt in diesem Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

### **Melphalan enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 53,5 mg Natrium (Hauptkomponente von Tafelsalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 23 % der empfohlenen maximalen täglichen Einnahme von Natrium für einen Erwachsenen.

### **Melphalan enthält Ethanol**

Dieses Arzneimittel enthält 5 Vol.-% Alkohol (Ethanol). Das sind bis zu 424,3 mg pro Dosis, entsprechend 4,79 ml Bier oder 1,99 ml Wein.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

### **Melphalan enthält Propylenglycol**

Das Propylenglykol in diesem Arzneimittel kann die gleichen Auswirkungen wie Alkoholkonsum verursachen und die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöhen. Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern unter 5 Jahren an. Wenden Sie es nur an, wenn es Ihnen von einem Arzt empfohlen wurde. Möglicherweise führt Ihr Arzt während Ihrer Einnahme dieses Medikaments zusätzliche Untersuchungen durch.

## **3. Wie ist Melphalan anzuwenden?**

Melphalan darf Ihnen nur von einem Facharzt verordnet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Veränderungen im Blutbild oder von Krebserkrankungen hat.

### Art der Anwendung:

Melphalan kann verabreicht werden:

- als Injektion/ Infusion in die Vene.
- als Perfusion in einen bestimmten Teil des Körpers durch eine Arterie.

Melphalan 50 mg Injektion wird nach Rekonstitution mit dem Lösungsmittel in der beigelegten Durchstechflasche verabreicht. Eine Weiterverdünnung sollte nur mit Natriumchlorid-

Infusionslösungen 0,9 % m/V erfolgen. Melphalan ist nicht mit Infusionslösungen kompatibel, die Dextrose enthalten.

Ein Blutaustritt aus dem Gefäß (Extravasation) ist unbedingt zu vermeiden, da sonst lokale Gewebeschäden auftreten können. Es sollte daher nicht direkt in eine periphere Vene injiziert werden. Gegebenenfalls wird Ihr Arzt Ihnen Melphalan über einen zentralvenösen Zugang geben. Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Melphalan Sie erhalten werden. Die Menge von Melphalan richtet sich:

- nach Ihrem Körpergewicht oder Ihrer Körperoberfläche (ein bestimmtes Maß unter Berücksichtigung Ihres Gewichts und Ihrer Größe)
- nach anderen Arzneimitteln, die Sie erhalten/einnehmen
- nach Ihrer Erkrankung
- nach Ihrem Alter
- danach, ob Sie Probleme mit den Nieren haben.

Während der Behandlung mit Melphalan wird Ihr Arzt regelmäßige Blutuntersuchungen vornehmen. Dies dient dazu, die Anzahl der Zellen in Ihrem Blut zu überprüfen und manchmal kann es sein, dass Ihr Arzt auf Grund der Testergebnisse Ihre Dosis ändert.

### *Thromboembolische Ereignisse*

Thromboembolische Ereignisse können auftreten, wenn sich in einem Blutgefäß ein Blutgerinnsel („Thrombus“) bildet, der sich löst und vom Blutstrom hin zu anderen Blutgefäßen transportiert wird, die er dann verstopft. Auf diese Weise kann das Gerinnsel Blutgefäße in der Lunge (Lungenembolie), im Gehirn (Schlaganfall), im Magen-Darm-Trakt oder in den Nieren verstopfen.

Sie erhalten eine Thromboseprophylaxe (eine vorbeugende Behandlung zur Vermeidung der Entstehung von Blutgerinnseln in den Venen) mindestens über die ersten 5 Monate der Behandlung, insbesondere dann, wenn für Sie zusätzliche Risikofaktoren für eine Thrombose bestehen. Ihr Arzt wird nach sorgfältiger Berücksichtigung Ihrer Risikofaktoren entscheiden, wie er Sie behandelt.

Informieren Sie Ihren Arzt bei einem thromboembolischen Ereignis umgehend, da in dem Fall Ihre Behandlung abgesetzt und eine Standard-Antikoagulationstherapie eingeleitet werden muss. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie die Behandlung mit Melphalan in der ursprünglichen Dosis in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder mit Dexamethason wieder aufnehmen sollten, nachdem das thromboembolische Ereignis behandelt wurde.

Während der Behandlung mit Melphalan sollten Sie Ihre Antikoagulationstherapie fortführen.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden.

### Ältere Patienten

Melphalan wird bei älteren Patienten häufig mit herkömmlicher Dosierung eingesetzt. Spezifische Erfahrungen mit dieser Altersgruppe liegen jedoch nicht vor.

Bevor Sie eine Behandlung mit hohen intravenösen Dosen erhalten, wird Ihr Arzt sicherstellen, dass Sie in einem angemessenen Allgemeinzustand sind und ausreichende Organfunktionen haben. Eine Hochdosistherapie bei Patienten über 70 Jahre sollte nicht mit der maximalen Melphalan-Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> durchgeführt werden, da bei dieser Dosierung eine nicht hinnehmbar hohe Sterblichkeit beobachtet wurde

Wenn Sie an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden, können bei einer Behandlung mit Melphalan die Harnstoffwerte im Blut vorübergehend ansteigen und möglicherweise zu einer

Schädigung des Knochenmarks führen. Ihr Arzt wird daher die Harnstoffwerte im Blut sorgfältig überwachen.

Über die Dauer der Behandlung entscheidet Ihr Arzt.

**Wenn Ihnen eine größere Menge Melphalan verabreicht wurde, als Sie erhalten sollten**

Da Ihnen dieses Arzneimittel von Ihrem Arzt gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie mehr erhalten, als Sie sollten. Wenn Sie denken, dass Sie zuviel erhalten haben oder eine Dosis vergessen wurde, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung der Melphalan 50 mg Injektion zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker 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.

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

- Eine verminderte Bildung von Blutzellen im Knochenmark führt zu weniger im Blut zirkulierenden Zellen (rote und weiße Blutkörperchen) und Thrombozyten, was zu einer erhöhten Infektionsgefahr führt. Magen-Darm-Unverträglichkeiten wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall, Entzündungen der Mundschleimhaut bei hohen Dosen. Bei hohen intravenösen Dosierungen können Durchfall, Erbrechen und Entzündungen der Mundschleimhaut dosisbegrenzend sein. Durch eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid lassen sich die Magen- und Darmbeschwerden möglicherweise vermindern.
- Haarausfall bei hoher Dosierung
- Muskelschwund, Vermehrung des Bindegewebes im Muskel, Muskelschmerz, Erhöhung des Enzyms Kreatininphosphokinase im Blut.
- Subjektives und vorübergehendes Wärmegefühl und/oder Kribbeln nach Gabe hoher Dosen über einen zentralen venösen Katheter.

Die Blutwerte sind sorgfältig zu überwachen. Bei den ersten Anzeichen eines starken Abfalls der Blutwerte muss die Behandlung mit Melphalan unterbrochen werden. Die Blutwerte können allerdings noch weiter abfallen, auch wenn die Behandlung beendet wurden.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Es kann eine akute Leukämie (Blutkrebs) auftreten, im Allgemeinen längere Zeit nach Beendigung der Behandlung und besonders bei älteren Patienten nach Langzeitanwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie und Strahlentherapie.
- Haarausfall bei normaler Dosierung.
- Örtlich begrenzte schmerzhaftes Flüssigkeitsansammlung in der Muskulatur führt zu Schmerz und Druckschmerz und manchmal Taubheit und Muskelschwäche (Kompartmentsyndrom).
- Erhöhung der Harnstoffmenge im Blut im Frühstadium der Behandlung mit Melphalan bei Patienten mit Nierenproblemen.
- Vorübergehende und dauerhafte Unfruchtbarkeit mit Verringerung der Anzahl der beweglichen Spermien im Samen (Azoospermie)
- Ausbleiben der monatlichen Regelblutung (Amenorrhö)

**Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Veränderungen in der Anzahl der roten Blutkörperchen aufgrund erhöhten Abbaus der roten Blutkörperchen (hämolytische Anämie), was zu Müdigkeit, Fieber, Schwindel und vermehrten Infektionen führen kann.
- Selten traten bei der Anfangs- und Folgebehandlung allergische Reaktionen auf, wie z. B. Entzündung der Gewebe, Hautausschläge einschließlich fleckiger und juckender Haut sowie schwere allergische Reaktionen mit Anzeichen einer Schwellung der Lippen, Zunge und Kehle, Brustschmerzen oder Engegefühl in der Brust, die zu Schwierigkeiten beim Schlucken und Atmen führen kann. Es wurden Fälle von Herzinfarkt in Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.
- Lungenentzündung (Pneumonie) und Lungenschäden durch Veränderungen des Lungengewebes (Lungenfibrose, einschließlich solchen mit tödlichem Ausgang).
- Entzündungen der Mundschleimhaut bei normalen Dosen.
- Leberstörungen, z. B. Leberentzündung und Veränderung der Leberenzyme und -funktion, (Gelbfärbung der Haut und der Augen); Lebervenenverschlüsse nach Hochdosis-Behandlung

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

- Absterben von Muskelgewebe (Muskelnekrose), Muskelzerfall (Rhabdomyolyse), was zu Muskelschwäche und Taubheit führt
- Knochenmarkkrebs, der sich rasch entwickelt (akute myeloische Leukämie) und eine Gruppe von Krebserkrankungen, bei der unreife Blutzellen im Knochenmark nicht ausreifen oder sich nicht zu gesunden Blutzellen entwickeln (myelodysplastische Syndrome)
- Tiefe Venenthrombose (Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombus) in einer tiefen Vene, meist in einer Beinvene, sowie Lungenembolie (Blockade der Lungenarterie oder ihrer Verzweigungen durch ein losgelöstes Blutgerinnsel, das in die Lunge transportiert wurde)

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn,  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

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 aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und 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 Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Zubereitung von Melphalan erfolgt durch eine medizinische Fachkraft und sollte nach der Zubereitung sofort verwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Melphalan enthält**

- Der Wirkstoff ist Melphalan. Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Melphalan (als Melphalanhydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Durchstechflasche mit Pulver: Povidon K-Wert: 10,2-13,8 und Salzsäure 37%.

Durchstechflasche mit Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Propylenglycol und Ethanol 96%.

Melphalan wird vor der Injektion in einem Verdünnungsmittel aufgelöst.

### **Wie Melphalan aussieht und Inhalt der Packung**

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit Melphalan-Pulver und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel.

Die Durchstechflasche mit dem Pulver enthält 50 mg des Wirkstoffs Melphalan als Trockensubstanz und die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel enthält 10 ml eines Lösungsmittels zur Rekonstitution (zum Auflösen) des Pulvers. Wenn eine Durchstechflasche mit Melphalan-Pulver mit 10 ml des Lösungsmittels rekonstituiert wird, enthält die resultierende Lösung 5 mg/ml wasserfreies Melphalan

Pulver: Klarglas-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem mit Omniflex 3G beschichteten Bromobutyl-Gummistopfen und einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium mit mattem orangefarbenem Polypropylen-Knopf. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 50 mg Melphalan

Lösungsmittel: Klarglas-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium mit mattem orangefarbenem Polypropylen-Knopf. Packungsgröße: Eine 10-ml-Durchstechflasche mit 10 ml Lösungsmittel

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Tillomed Pharma GmbH  
Manhagener Allee 36  
22926 Ahrensburg  
Deutschland

### **Hersteller**

MIAS Pharma Limited  
Suite 2,  
Stafford House, Strand Road  
Portmarnock, Co. Dublin  
Irland

Oder

Emcure Pharma UK Limited  
Basepoint Business Centre 110 Butterfield  
Great Marlings Luton  
LU2 8DL  
United Kingdom

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen**

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Vereinigtes<br>Königreich | Melphalan 50 mg Powder and Solvent for<br>Solution for Injection/Infusion                                  |
| Deutschland               | Melphalan Tillomed 50 mg Pulver und<br>Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-<br>/Infusionslösung |
| Italien                   | Melfalan Tillomed  |
| Spanien                   | Melfalán Tillomed 50 mg polvo y disolvente para<br>solución inyectable y para perfusión EFG                |
| Zypern                    | Melphalan Tillomed 50 mg   |
| Griechenland              | Melphalan Tillomed 50 mg   |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 10/2020.**

-----  
**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

*Für weitere Informationen beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).*

Hinweis: Melphalan Injektion ist eine zytotoxische Substanz. Daher ist bei der Handhabung und Zubereitung Vorsicht geboten. Zur Vermeidung von Hautkontakt wird das Tragen von Schutzhandschuhen und anderer Schutzkleidung empfohlen.

Melphalan Injektion sollte nur intravenös verabreicht werden.

Paravasate sind unbedingt zu vermeiden, da sonst lokale Gewebeschäden auftreten können. Es sollte daher nicht direkt in eine periphere Vene injiziert werden. Es wird empfohlen, das rekonstituierte Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung langsam in eine schnelllaufende Infusionslösung direkt zu injizieren.

Falls dies nicht möglich ist, kann das Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung auch in einem Infusionsbeutel verdünnt werden. Bei schwierigem peripheren venösen Zugang sollte das Arzneimittel über einen zentralvenösen Katheter oder ein geeignetes Portsystem verabreicht werden.

Wenn eine direkte Injektion in eine schnelllaufende Infusionslösung nicht möglich ist, kann Melphalan 50 mg i.v. in einem Infusionsbeutel verdünnt werden.  
Bei der Hochdosis-Therapie mit oder ohne autologer Knochenmarktransplantation wird empfohlen, Melphalan Injektion über einen zentralvenösen Zugang zu verabreichen.

Einzelheiten zu Perfusionstechniken sind in der Fachliteratur beschrieben.

Die Zubereitung der Melphalan Injektions-/Infusionslösung sollte im aseptischen Bereich einer Apotheke erfolgen, die mit einer geeigneten Sicherheitswerkbank mit vertikalem Laminar-Flow-Abzug ausgestattet ist.



### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei herkömmlicher intravenöser Dosierung und mäßiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion muss die anfängliche Dosis um 50 % verringert werden. Ihr Arzt wird die Dosis in Abhängigkeit Ihres Blutbildes festlegen.

Bei hohen intravenösen Dosen (100 bis 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) ist die Notwendigkeit für eine Dosisverringering abhängig vom Grad der Einschränkung der Nierenfunktion und von therapeutischen Erfordernissen, außerdem davon, ob eine autologe Knochenmarktransplantation durchgeführt wird. Als Anhaltspunkt kann bei einer mäßigen bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) eine Verringerung der Dosis um 50 % als gebräuchlich angesehen werden. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und eine verstärkte Harnableitung sind ebenfalls notwendig. Ihr Arzt wird Ihnen bei einer noch stärkeren Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) die Behandlung mit hohen Melphalan-Dosen nicht empfehlen.

Es ist wichtig, dass die Trockensubstanz und das Lösungsmittel vor der Herstellung der Lösung einer Temperatur von ca. 25 °C aufweisen.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung soll bei einer Temperatur von ca. 25 °C hergestellt werden. Hierzu werden 10 ml des Lösungsmittels auf einmal in die Durchstechflasche gegeben. Hierzu wird bei der Herstellung der Lösung der Verschluss der Durchstechflasche mithilfe einer sterilen Nadel und Spritze durchstoßen (Größe der Nadel mindestens 21G, um eine gleichmäßige und wirksame Penetration zu erreichen, nicht zu schnell und ohne starken Kraftaufwand vorgehen und die Nadel möglichst senkrecht zum Verschluss halten, ohne sie zu verdrehen). Die Durchstechflasche wird sofort kräftig (ca. 5 Minuten lang) geschüttelt, bis eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel erhalten wird. Das schnelle Hinzugeben von Lösungsmittel, gefolgt von dem kräftigen Schütteln, ist für die erforderliche Auflösung des Pulvers wichtig. Jede Durchstechflasche muss einzeln auf diese Weise zu einer Lösung zubereitet werden. Die so hergestellte Lösung enthält 5 mg/ml wasserfreies Melphalan. Werden diese Vorbereitungsschritte nicht befolgt, löst sich das Melphalan möglicherweise nicht vollständig auf.

Außerdem ist zu beachten, dass das Schütteln der Formulierung die Bildung einer erheblichen Menge sehr kleiner Luftbläschen verursacht. Diese Bläschen können sich halten und sie benötigen möglicherweise weitere 2 bis 3 Minuten bis zu ihrer Auflösung, da die entstandene Lösung sehr viskos ist. Dieser Umstand kann es erschweren, die Klarheit der Lösung zu beurteilen.

Das so erhaltene Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung hat einen pH-Wert von etwa 6,5 und enthält in 1 ml 5 mg wasserfreies Melphalan. Melphalan Injektion sollte nur zusammen mit einer Natriumchlorid-Infusionslösung 0,9 % verabreicht werden. Es ist **nicht** mit Infusionslösungen kompatibel, die Dextrose enthalten.

In verdünnten Infusionslösungen hat Melphalan nur eine begrenzte Haltbarkeit und die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt bei Temperaturerhöhung rasch zu. Die Lösung sollte daher erst unmittelbar vor der Anwendung hergestellt werden. Wenn Melphalan bei Raumtemperatur von ca. 25 °C infundiert wird, sollte die gesamte Dauer von der Herstellung des Konzentrats zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung bis zur Beendigung der Infusion nicht länger als 1,5 Stunden betragen.

### *Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung*

Gebrauchsfertigen Lösung sofort zu verwenden.

Die rekonstituierte Lösung soll nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden, da es hierdurch zu einer Ausfällung des Wirkstoffs kommen kann. Überschüssige rekonstituierte Lösung ist zu verwerfen (siehe Abschnitt Entsorgung).

Sobald eine sichtbare Trübung oder Kristallisation im Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung oder in der verdünnten Infusionslösung auftritt, ist die Lösung zu verwerfen.

#### *Überdosierung*

Unmittelbar nach akuter intravenöser Überdosierung treten Übelkeit und Erbrechen auf. Es kann zu einer Schädigung der Magen- und Darmschleimhäute kommen. Auch über Diarrhö, gelegentlich mit Blutung, ist nach Überdosierung berichtet worden. Als wesentliche toxische Wirkung tritt Knochenmarksuppression auf, die sich als Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie äußert.

Gegebenenfalls sollten allgemein unterstützende Maßnahmen zusammen mit Bluttransfusionen und Verabreichung von Thrombozytenkonzentrat eingeleitet werden. Außerdem kommen Klinikaufnahme, Infektionsprophylaxe und die Anwendung von hämatologischen Wachstumsfaktoren in Betracht.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Das Blutbild sollte mindestens 4 Wochen lang in kurzen Zeitabständen überwacht werden, jedoch so lange, bis sich eine Erholung der Blutwerte abzeichnet.

#### *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung*

Es sind die Verfahren zur sicheren Handhabung und Entsorgung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung zu beachten:

- Die Mitarbeiter sind in der Rekonstitution des Arzneimittels zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Mitarbeiter sollten bei der Rekonstitution des Präparats geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen.
- Alle nicht verwendeten Arzneimittel oder Abfälle, einschließlich der Gegenstände, die zur Verabreichung oder Reinigung verwendet werden, wie Handschuhe, sind gemäß den lokalen Bestimmungen zur Entsorgung zytotoxischer Arzneimittel zu entsorgen.

Falls Melphalan 50 mg Injektion versehentlich in die Augen kommt, ist sofort eine Augenspülung mit Natriumchlorid-Augenbad oder viel Wasser vorzunehmen und es muss unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden. Bei Hautkontakt sind die betroffenen Stellen sofort mit Seife und viel kaltem Wasser abzuwaschen und es muss unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden. Verschüttete Lösung sollte sofort mit einem feuchten Papiertuch aufgewischt werden, das anschließend sicher entsorgt werden muss. Die kontaminierten Flächen müssen mit reichlich Wasser abgewaschen werden.