

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Melphalan AqVida 90 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Melphalanhydrochlorid

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.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- 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 AqVida und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Melphalan AqVida beachten?
3. Wie ist Melphalan AqVida anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Melphalan AqVida aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

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

Melphalan AqVida enthält ein Arzneimittel, Melphalan genannt, welches zu einer Gruppe von zytotoxischen Arzneimitteln gehört, und zur Behandlung einer bestimmten Krebsart verwendet wird (auch als Chemotherapie bezeichnet). Es wirkt, indem es die Anzahl von krankhaften Zellen, die Ihr Körper bildet, verringert.

Melphalan AqVida wird verwendet bei:

- **multiple Myelom** – einer Krebsart, die aus speziellen Zellen des Knochenmarks, sogenannten Plasmazellen, entsteht. Plasmazellen unterstützen die Bekämpfung von Infektionen und Erkrankungen, indem sie Antikörper bilden.

Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie weitere Erklärungen zu diesen Erkrankungen erhalten möchten. Wenn Sie sich nicht besser oder gar schlechter fühlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

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

Melphalan AqVida darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Melphalan oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgeführt in Abschnitt 6),
- bei schwerer Verminderung der Blutzellbildung im Knochenmark (schwerer Knochenmarkssuppression),
- wenn Sie stillen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Melphalan AqVida einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Melphalan AqVida anwenden, wenn:

- Sie jetzt eine Radio- oder Chemotherapie erhalten oder vor kurzem erhalten haben,
- Sie Nierenprobleme haben,
- Sie eine Impfung erhalten werden oder vor kurzem geimpft worden sind. Dies ist erforderlich, da manche Impfungen (wie gegen Kinderlähmung, Masern, Mumps und Röteln) bei Ihnen zu einer Infektion führen können, wenn Sie diese während Ihrer Behandlung mit Melphalan AqVida erhalten,
- Sie oder Ihre Partnerin planen, schwanger zu werden (siehe auch “Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit”),
- Sie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (Pille) anwenden. Unter einer solchen Therapie ist bei Patienten mit multiplem Myelom von einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien auszugehen. Wenn Sie gegenwärtig ein solches kombiniertes orales Kontrazeptivum anwenden, sollten Sie zu einer anderen zuverlässigen kontrazeptiven Methode wechseln, beispielsweise zu einem Gestagenmonopräparat, wie Desogestrel-haltige Tabletten, oder einer Barrieremethode. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie bleibt für 4–6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums weiter bestehen.
- Sie planen, ein Kind zu bekommen. Grund dafür ist das Risiko der Gentoxizität (Schädigung des Erbguts) und Unfruchtbarkeit (siehe „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“).

Melphalan AqVida könnte das Risiko für die Entwicklung anderer Arten von Krebs (z. B. solide Sekundärtumoren) bei einer geringen Anzahl von Patienten erhöhen, insbesondere bei Anwendung in Kombination mit Lenalidomid, Thalidomid und Prednison. Wenn Ihnen Melphalan AqVida verschrieben wird, sollte Ihr Arzt die Vorteile und Risiken sorgfältig abwägen.

Kinder

Siehe Abschnitt 3.

Ältere Menschen und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Siehe Abschnitt 3.

Anwendung von Melphalan AqVida 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, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies gilt auch für pflanzliche Arzneimittel.

Sie müssen insbesondere mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sprechen, wenn Sie Folgendes einnehmen/anwenden:

- Lebendimpfstoffe (siehe “Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen”)
- Nalidixinsäure (ein Antibiotikum zur Behandlung von Harnwegsinfektionen)
- Ciclosporin (verwendet zur Vermeidung einer Organ- oder Gewebeabstoßung nach einer Transplantation oder zur Behandlung bestimmter Hauterkrankungen wie Psoriasis und Ekzem oder zur Behandlung von rheumatoider Arthritis)
- Bei Kindern, Busulfan (Anti-Krebs-Mittel)

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

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 um Rat.

Wenden Sie Melphalan AqVida nicht an, wenn Sie planen, ein Kind zu bekommen. Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Verlässliche und wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen

müssen angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden, während Sie bzw. Ihr Partner/Ihre Partnerin dieses Arzneimittel erhalten.

Weibliche Patienten sollten wirksame und zuverlässige Empfängnisverhütungsmethoden während der Behandlung und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach Absetzen der Behandlung anwenden.

Männliche Patienten sollten wirksame und zuverlässige Empfängnisverhütungsmethoden während der Behandlung und für einen Zeitraum von 3 Monaten nach Absetzen der Behandlung anwenden.

Wenn Sie bereits schwanger sind, ist es wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie Melphalan AqVida anwenden.

Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung mit Melphalan AqVida nicht stillen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Fortpflanzungsfähigkeit

Melphalan AqVida 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 AqVida -Behandlung wird Männern geraten, sich vor Beginn der Behandlung bezüglich der Konservierung von Spermien beraten zu lassen.

Empfängnisverhütung

Männern, die mit Melphalan behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung mit Melphalan und bis zu 3 Monate danach kein Kind zu zeugen.

Wenn Sie eine Frau sind, müssen Sie während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Übelkeit und Erbrechen verursachen, was Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann. Es wurden keine Studien zum Einfluss von Melphalan AqVida auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Melphalan AqVida enthält Natrium

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

Melphalan AqVida enthält Propylenglycol

Das Arzneimittel enthält den Hilfsstoff Propylenglycol. Dieser kann zu Symptomen führen, die denen nach Einnahme von Alkohol ähnlich sind. Bei Überempfindlichkeit gegenüber dieser Substanz darf Melphalan AqVida nicht angewendet werden.

3. Wie ist Melphalan AqVida anzuwenden?

Melphalan AqVida sollte Ihnen nur von einem in der Behandlung von Krebs erfahrenen Facharzt verordnet werden.

Melphalan AqVida ist ein zytotoxischer Wirkstoff zur Anwendung gemäß den Anweisungen eines in der Verabreichung solcher Wirkstoffe erfahrenen Arztes.

Melphalan AqVida kann folgendermaßen verabreicht werden:

- als Infusion in Ihre Vene.

- Als Perfusion durch eine Arterie in einen bestimmten Teil Ihres Körpers.

Ihr Arzt entscheidet, welche Menge Melphalan AqVida Sie erhalten. Die Melphalan AqVida -Menge richtet sich nach:

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

Wenn Sie Melphalan AqVida 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 manchmal Ihre Dosis ändern.

Thromboembolische Ereignisse

Sie sollten mindestens während der ersten 5 Monate der Behandlung eine Thromboseprophylaxe erhalten, insbesondere wenn Sie weitere thrombogene Risikofaktoren aufweisen. Ihr Arzt wird nach sorgfältiger Prüfung Ihrer Risikofaktoren entscheiden, welche Maßnahmen getroffen werden sollten.

Wenn bei Ihnen ein thromboembolisches Ereignis auftritt, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren, da Ihre Behandlung abgebrochen und eine Standard-Antikoagulationstherapie begonnen werden muss. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie die Behandlung mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason wieder beginnen sollen, sobald das thromboembolische Ereignis behandelt wurde. Sie sollten die Antikoagulationstherapie während der Melphalan-Behandlung fortsetzen.

Anwendung bei Kindern

Zur Anwendung bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

Melphalan AqVida wird häufig mit konventioneller Dosierung bei älteren Patienten 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 sollte bei Patienten über 70 Jahre nicht mit der maximalen Melphalan-Dosis von 200 mg/m² durchgeführt werden, da bei dieser Dosierung eine unakzeptabel hohe Mortalität beobachtet wurde.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei konventioneller intravenöser Dosierung und bei einer mittelgradigen Einschränkung der Nierenfunktion muss die anfängliche Dosis um 50% verringert werden. Ihr Arzt wird die nachfolgende Dosierung abhängig vom Blutbild festlegen.

Bei hohen intravenösen Dosen (100 bis 200 mg/m² Körperoberfläche) ist es notwendig, die Dosis abhängig vom Grad der Einschränkung der Nierenfunktion und von therapeutischen Erfordernissen zu verringern, außerdem davon, ob eine autologe Knochenmarktransplantation durchgeführt wird. Als Anhaltspunkt kann für eine mäßige bis schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 30-50 ml/min) eine Verringerung der Dosis um 50% 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.

Wenn Sie an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden, können unter der Behandlung mit Melphalan AqVida 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 Sie eine größere Menge von Melphalan AqVida angewendet haben, als Sie sollten
Ihr Arzt verabreicht Ihnen Melphalan. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Wenn Sie glauben, dass Sie zu viel erhalten haben oder eine Dosis vergessen wurde, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

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.

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

- Eine allergische Reaktion. Die Anzeichen können Folgende sein:
Ausschlag, Knoten oder Nesselausschlag der Haut
Schwellung des Gesichts, der Augenlider oder Lippen
Plötzliche keuchende Atmung und Engegefühl in der Brust
Kollaps (aufgrund von Herzstillstand)
- Jedes Anzeichen von Fieber oder einer Infektion (Halsschmerzen, wundere Mund oder Probleme beim Wasserlassen)
- 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 (sogar bei normaler Körpertemperatur)
- Wenn Ihre Muskeln schmerzen, sich steif oder schwach anfühlen **und** Ihr Urin dunkler als normal oder braun bzw. rot ist – wenn Sie Melphalan direkt in Ihren Arm oder Ihr Bein erhalten

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

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

- Abfall der Anzahl der Blutkörperchen und -plättchen
- Übelkeit, Erbrechen und Durchfall
- Geschwüre im Mund – bei hoher Dosierung von Melphalan AqVida
- Haarausfall – bei hoher Dosierung von Melphalan AqVida
- Ein kribbelndes oder warmes Gefühl an der Stelle, an der Melphalan AqVida gespritzt wurde
- Bei Frauen: Ausbleiben der monatlichen Regelblutung
- Probleme mit Ihren Muskeln wie Muskelschwund und Muskelschmerzen – wenn Sie Melphalan AqVida direkt in Ihren Arm oder Ihr Bein erhalten

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Haarausfall – bei normaler Dosierung von Melphalan AqVida
- Hoher Spiegel einer als Harnstoff bezeichneten Chemikalie im Blut – bei Personen mit Nierenproblemen, die wegen eines Myeloms behandelt werden

- Ein Problem mit den Muskeln, was zu Schmerzen, Spannung, Kribbeln, Brennen oder Taubheit führen kann und als Kompartmentsyndrom bezeichnet wird. Dies kann passieren, wenn Sie Melphalan AqVida direkt in Ihren Arm oder Ihr Bein erhalten

Selten (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

- Eine Erkrankung, bei der Sie eine niedrige Anzahl roter Blutkörperchen haben, da diese vorzeitig zerstört 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 oder keuchen müssen und Ihnen das Atmen schwerfällt
- Leberprobleme, die sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen oder Gelbsucht (gelbe Verfärbung des Augenweißes und der Haut) verursachen können
- Geschwüre im Mund – bei normaler Dosierung von Melphalan AqVida
- Hautausschlag oder juckende Haut

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

- Bei Männern: Fehlen von Spermien im Samen (Azoospermie)
- Leukämie – Blutkrebs
- Absterben von Muskelgewebe (Muskelnekrose)
- Auflösung von Muskelfasern (Rhabdomyolyse)
- Tiefe Venenthrombose (Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombus) in einer tiefen Vene, vorwiegend in den Beinen) und Lungenembolien (eine Blockade der Hauptschlagader der Lunge oder ihrer Äste durch ein Blutgerinnsel, das sich losreißt und in die Lunge wandert)
- Akute Nierenschädigung – Nierenversagen (deutliche Verringerung der Nierenfunktion), das innerhalb von kurzer Zeit eintritt

Wenn sich irgendeine der Nebenwirkungen verschlimmert oder Sie irgendwelche Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Meldungen von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Sie können Nebenwirkungen dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: 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 AqVida aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und dem auf der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ihre Melphalan-Infusion wird vom medizinischen Fachpersonal zubereitet. Sobald sie zubereitet wurde, sollte sie sofort verwendet werden und darf nicht aufbewahrt oder gekühlt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z.B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht

mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Melphalan AqVida enthält

Der Wirkstoff ist Melphalan (als Melphalanhydrochlorid).

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 90 mg Melphalan. Jede Durchstechflasche enthält 90 mg Melphalan.

- Die sonstigen Bestandteile sind Macrogol 400, Propylenglycol, 3-Sulfanylpropan-1,2-diol, 1,4,7,10-DOTA, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid-Lösung (2%) (zur pH-Wert-Einstellung), und Salzsäure (0,4%) (zur pH-Wert-Einstellung) (siehe Abschnitt 2).

Wie Melphalan AqVida aussieht und Inhalt der Packung

Melphalan AqVida ist eine klare, farblose bis gelbe viskose Lösung in Durchstechflaschen aus Glas, die 1 ml Lösung enthalten.

Melphalan AqVida 90 mg/ml ist in einer Packung mit einer Durchstechflasche erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

AqVida GmbH
Kaiser-Wilhelm-Str. 89
20355 Hamburg
Deutschland

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

Deutschland	Melphalan AqVida 90 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Luxemburg	Melphalan AqVida 90 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juli 2025.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Weitere Hinweise zum Abschnitt Art der Anwendung

Melphalan AqVida 90 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur für die intravenöse Anwendung vorgesehen.

Andere Melphalan-haltige Arzneimittel, die aus 2 Durchstechflaschen bestehen (Pulver und Lösungsmittel), dürfen nicht zusammen mit diesem Arzneimittel verwendet werden, welches nur 1 Durchstechflasche mit einem Inhalt von 1 ml Konzentrat enthält.

Melphalan AqVida 90 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erfordert keine vorherige Verdünnung mit einem Lösungsmittel und kann unmittelbar der Infusionslösung hinzugefügt werden.

Präsentation

Melphalan AqVida wird als Einheitspack, bestehend aus einer Durchstechflasche des Konzentrats zur Verfügung gestellt. Jede Durchstechflasche Melphalan AqVida enthält das Äquivalent von 90 mg Melphalan in Form von Hydrochlorid als steriles Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Anwendung

Melphalan AqVida kann mit konventionellen intravenösen Dosierungen für die folgenden Behandlungen verwendet werden:

Multiplres Myelom: Melphalan AqVida, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Medikamenten, ist bei der Behandlung von multiplen Myelomen wirksam. Bei bis zu 50% der Patienten, die Melphalan AqVida in hohen Dosen erhielten, wurde eine komplette Remission erreicht, sowohl mit als auch ohne autologe Knochenmarktransplantation, entweder als Erstlinienbehandlung oder um das Ansprechen auf eine konventionelle zytorreduktive Chemotherapie zu festigen.

Dosierung und Verabreichung

Melphalan AqVida ist ein zytotoxisches Medikament, das zur allgemeinen Klasse der Alkylanzien gehört. Es sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die in der Behandlung maligner Erkrankungen mit solchen Wirkstoffen Erfahrung haben. Da Melphalan AqVida myelosuppressiv ist, sind regelmäßige Blutbilder während der Therapie unerlässlich und die Dosierung sollte bei Bedarf verzögert oder angepasst werden (siehe *Vorsichtsmaßnahmen*).

Thromboembolische Ereignisse

Mindestens während der ersten 5 Monate der Behandlung sollte insbesondere bei Patienten mit weiteren thrombogenen Risikofaktoren eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden. Die Entscheidung, Arzneimittel zur Thromboseprophylaxe anzuwenden, sollte bei jedem Patienten individuell nach einer sorgfältigen Bewertung der zugrundeliegenden Risikofaktoren getroffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

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-Beurteilung wieder mit der ursprünglichen Dosis fortgesetzt werden. Der Patient sollte die Antikoagulationstherapie während der Melphalan-Behandlung fortsetzen.

Multiplres Myelom: Melphalan AqVida wurde intermittierend entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Medikamenten in Dosen zwischen 8 mg/m² Körperoberfläche und 30 mg/m² Körperoberfläche und Intervallen von 2-6 Wochen angewendet. Weiterhin wurde Prednison in eine Vielzahl an Schemata aufgenommen.

Bei der Anwendung als Monotherapie sind 0,4 mg/kg Körpergewicht (16 mg/m² Körperoberfläche) mit Wiederholungen in angemessenen Intervallen (z. B. einmal alle 4 Wochen) ein übliches intravenöses Dosierungsschema, vorausgesetzt die Blutwerte des peripheren Blutes haben sich in diesem Zeitraum erholt.

Schemata mit hohen Dosen verwenden im Allgemeinen einzelne intravenöse Dosen von 100 bis 200 mg/m² Körperoberfläche (etwa 2,5 bis 5,0 mg/kg Körpergewicht); bei höheren Dosen als 140 mg/m² Körperoberfläche werden autologe Knochenmarktransplantationen allerdings unerlässlich. Bei einer Niereninsuffizienz sollte die Dosis um 50% reduziert werden (siehe *Dosierung bei Niereninsuffizienz*). Angesichts der schweren Myelosuppression durch hohe Dosen Melphalan AqVida sollte die Behandlung auf spezialisierte Zentren mit entsprechender Ausstattung beschränkt sein und nur von erfahrenen Klinikern verabreicht werden (siehe *Vorsichtsmaßnahmen*).

Eine Extravasation ist unbedingt zu vermeiden, da sonst lokale Gewebeschäden auftreten können. Es sollte daher nicht direkt in eine periphere Vene injiziert werden. Bei schwierigem peripheren venösen Zugang sollte über einen zentralvenösen Katheter appliziert werden.

Bei der Hochdosis-Therapie mit oder ohne autologe Knochenmarktransplantation wird empfohlen, Melphalan AqVida über einen zentralvenösen Zugang zu verabreichen.

Details zur Perfusionstechnik sind in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben, die auf Anfrage zur Verfügung steht.

Pädiatrische Population: Melphalan ist in der konventionellen Dosierung bei Kindern und Jugendlichen nur selten indiziert, und es können keine Aussagen zu Dosierungsrichtlinien gemacht werden.

Ältere Personen: Obwohl Melphalan bei älteren Personen häufig in konventionellen Dosierungen verwendet wird, liegen keine spezifischen Informationen zu seiner Verabreichung an diese Patientenuntergruppe vor. Die Erfahrung in der Anwendung hoher Dosen Melphalan bei älteren Patienten ist begrenzt. Es sollte daher berücksichtigt werden, vor Verabreichung von Melphalan bei älteren Patienten einen angemessenen Leistungsstatus und eine angemessene Organfunktion sicherzustellen.

Dosierung bei Niereninsuffizienz: Die Melphalan-Clearance, auch wenn sie unterschiedlich ist, ist bei Niereninsuffizienz reduziert. Wenn Melphalan in konventionellen intravenösen Dosierungen (8 bis 40 mg/m² Körperoberfläche) verabreicht werden, wird empfohlen, dass die Einleitungs-dosis bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz um 50% reduziert wird und die nachfolgende Dosierung gemäß dem Grad der hämatologischen Suppression bestimmt wird.

Bei höheren intravenösen Dosen Melphalan (100 bis 240 mg/m² Körperoberfläche) hängt die Notwendigkeit einer Dosisreduktion vom Grad der Niereninsuffizienz ab, davon, ob autologe Knochenmarkstammzellen reinfundiert werden sowie vom therapeutischen Bedarf. Als Richtwert ist bei einer moderaten bis schweren Niereninsuffizienz (EDTA-Clearance 30 bis 50 ml/min) eine Dosisreduktion von 50% üblich. Eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und forcierte Diurese sind ebenfalls notwendig. Bei Patienten mit einer schwereren Niereninsuffizienz (EDTA-Clearance von weniger als 30 ml/min) werden hohe Melphalan-Dosen nicht empfohlen.

Kontraindikationen, Warnhinweise, usw.

Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Knochenmarkssuppression (Leukozyten < 2000/mm³, Thrombozyten < 50 000/mm³)
- Stillzeit

Vorsichtsmaßnahmen

MELPHALAN AQVIDA 90 MG/ML ENTHÄLT EINEN ZYTOTOXISCHEN WIRKSTOFF ZUR VERWENDUNG UNTER DER ANLEITUNG VON ÄRZTEN, DIE ÜBER ERFAHRUNG IN DER VERABREICHUNG SOLCHER ARZNEIMITTEL VERFÜGEN.

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

Melphalan AqVida 90 mg/ml kann zu lokalen Gewebeschäden führen, wenn es zu einer Extravasation kommt. Daher sollte es nicht als direkte Injektion in eine periphere Vene verabreicht werden. Angesichts der damit verbundenen Gefahren und dem Ausmaß der erforderlichen unterstützenden Versorgung sollte die Behandlung auf spezialisierte Zentren mit entsprechender Ausstattung beschränkt sein und nur von erfahrenen Klinikern verabreicht werden.

Bei Patienten, die hohe Dosen Melphalan AqVida erhalten, sollte eine prophylaktische Verabreichung von Antiinfektiva, die Verabreichung von Blutprodukten nach Bedarf und die Erhaltung einer hohen Nierenleistung im Zeitraum unmittelbar nach Verabreichung von Melphalan AqVida 90 mg/ml durch Flüssigkeitszufuhr und forcierte Diurese in Erwägung gezogen werden.

Auf die Sicherstellung eines angemessenen Leistungsstatus und einer angemessenen Organfunktion sollte vor Anwendung hoher Dosen Melphalan AqVida 90 mg/ml geachtet werden.

Parenterale Verabreichung:

Melphalan AqVida 90 mg/ml ist ausschließlich für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Melphalan AqVida sollte von einem Apotheker oder unter der direkten Aufsicht eines Apothekers hergestellt werden, der mit deren Eigenschaften und den Anforderungen der sicheren Handhabung vertraut ist.

Melphalan AqVida sollte nur zusammen mit Natriumchlorid-Infusionslösung 0,9% verabreicht werden. Es ist nicht kompatibel mit Infusionslösungen, die Glucose enthalten.

Melphalan AqVida muss unter aseptischen Bedingungen mit 0,9%iger Natriumchloridlösung verdünnt werden, um eine Endkonzentration zwischen 0,45 und 1,5 mg/ml zu erhalten, und wird als intravenöse Infusion verabreicht. Bei der Zubereitung der Infusionslösung wird die erforderliche Menge des Arzneimittels sehr schnell in den Infusionsbehälter eingespritzt. Der Kontakt des Arzneimittels mit den Innenwänden des Behälters sollte vermieden werden. Unmittelbar nach der Zugabe muss das Behältnis 30 Sekunden lang kräftig geschüttelt werden.

Es darf nur eine klare, partikelfreie Lösung verwendet werden. Sobald eine sichtbare Trübung oder Kristallisation in der verdünnten Infusionslösung auftritt, ist die Lösung zu verwerfen.

Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung

Nach der Zubereitung sofort verwenden!

In verdünnten Infusionslösungen hat Melphalan nur eine begrenzte Haltbarkeit und die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt bei Temperaturerhöhung rasch zu. Die Lösung sollte unmittelbar vor dem Gebrauch zubereitet werden. Die chemische und physikalische Stabilität der Infusionslösung wurde für 90 Minuten bei 25 °C in PVC-freien Infusionsbehältern nachgewiesen. Die Gesamtdauer von der Zubereitung der Lösung bis zum Ende der Infusion sollte daher maximal 90 Minuten betragen.

Die chemische und physikalische in-use-Stabilität nach dem Öffnen der Durchstechflasche wurde für 4 Wochen bei 2–8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dies nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen verantwortlich.

Entsorgung

Melphalan AqVida 90 mg/ml ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Überdosierung

Unmittelbar nach akuter intravenöser Überdosierung treten Übelkeit und Erbrechen auf. Eine Schädigung der gastrointestinalen Schleimhäute kann nachfolgen. Auch über Diarrhö, gelegentlich hämorrhagisch, ist nach Überdosierung berichtet worden. Die toxische Hauptwirkung ist eine Knochenmarksuppression, was zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt.

Soweit erforderlich, sollten allgemein unterstützende Maßnahmen zusammen mit entsprechenden Blut- und Thrombozytentransfusionen eingeleitet werden. Außerdem kommen eine Klinikaufnahme,

ein Schutz durch Antiinfektiva und die Anwendung von hämatologischen Wachstumsfaktoren in Betracht.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Das Blutbild sollte mindestens 4 Wochen lang nach der Überdosierung engmaschig bis zu einem Nachweis einer Erholung überwacht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Die Handhabung von Melphalan AqVida 90 mg/ml sollte sich nach lokal genehmigten Richtlinien zur Handhabung zytotoxischer Medikamente richten.

Überwachung: Da Melphalan AqVida 90 mg/ml ein stark myelosuppressives Mittel ist, ist eine sorgfältige Überwachung der Blutwerte zwingend erforderlich, um eine übermäßige Knochenmarkdepression sowie das Risiko einer irreversiblen Knochenmarkaplasie zu vermeiden. Die Blutwerte können auch nach Abbruch der Therapie weiterhin abfallen, deswegen sollte die Behandlung bei den ersten Anzeichen eines abnorm hohen Abfalls der Leukozyten oder Thrombozyten vorübergehend unterbrochen werden. Angesichts der erhöhten Knochenmarktoxizität sollte Melphalan AqVida 90 mg/ml bei Patienten, die sich kürzlich einer Radio- oder Chemotherapie unterzogen haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Niereninsuffizienz: Die Clearance von Melphalan AqVida 90 mg/ml kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die auch eine urämische Knochenmarksuppression haben können, eingeschränkt sein. Daher kann eine Dosisreduktion notwendig sein (siehe *Dosierung und Verabreichung*) und diese Patienten sollten engmaschig auf einen Anstieg der Harnstoffwerte im Blut überwacht werden (siehe *Nebenwirkungen und unerwünschte Wirkungen*).

Die Anwendung von hoch dosiertem Melphalan hat das Potenzial, eine akute Nierenschädigung bei Patienten zu verursachen, insbesondere bei denjenigen mit zugrunde liegender Nierenfunktionsstörung und potenziellen Risikofaktoren für eine verminderte Nierenfunktion (z. B. gleichzeitige Anwendung von nephrotoxischen Medikationen, Amyloidose usw.).

Empfängnisverhütung: Aufgrund des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten mit multiplem Myelom, werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen. Wenn eine Patientin gegenwärtig ein kombiniertes orales Kontrazeptivum anwendet, sollte sie zu einer anderen wirksamen und zuverlässigen kontrazeptiven Methode wechseln, beispielsweise zu einem Gestagenmonopräparat wie Desogestrel-haltige Tabletten oder einer Barrieremethode. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie bleibt für 4-6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums weiter bestehen.

Männern, die mit Melphalan behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung mit Melphalan und bis zu 3 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit einer durch die Behandlung hervorgerufenen irreversiblen Unfruchtbarkeit vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Empfängnisverhütung bei Frauen wird für die Dauer der Behandlung und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach Absetzen der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Männliche Patienten sollten wirksame und zuverlässige Empfängnisverhütungsmethoden während der Behandlung und für einen Zeitraum von 3 Monaten nach Absetzen der Behandlung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Fertilität

Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung bezüglich der Konservierung von Spermien beraten lassen, weil die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit infolge der Melphalan-Behandlung besteht (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Mutagenität: Melphalan AqVida 90 mg/ml ist bei Tieren mutagen und bei Patienten, die mit diesem Medikament behandelt wurden, wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

Kanzerogenität: Akute myeloische Leukämie (AML) und myeloplastische Syndrome (MDS). Es wurde berichtet, dass Melphalan AqVida 90 mg/ml, ebenso wie andere Alkylanzien, leukämogen ist, insbesondere bei älteren Patienten nach einer langen Kombinationstherapie und Radiotherapie. Nach der Behandlung mit Melphalan bei Erkrankungen wie Amyloidose, malignes Melanom, multiples Melanom, Makroglobulinämie, Kältehämagglutinationskrankheit und Ovarialkarzinom wurden Fälle akuter Leukämie berichtet.

Ein Vergleich von Patienten mit Ovarialkarzinom, die Alkylanzien erhielten, mit denen, die keine erhielten, zeigte, dass die Anwendung von Alkylanzien, einschließlich Melphalan, das Auftreten einer akuten Leukämie signifikant erhöht.

Vor Beginn der Behandlung muss das leukämogene Risiko (AML und MDS) gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden, vor allem, wenn die Verwendung von Melphalan in Kombination mit Thalidomid oder Lenalidomid und Prednison in Betracht gezogen wird, da nachgewiesen wurde, dass diese Kombinationen das leukämogene Risiko erhöhen. Vor, während und nach der Behandlung müssen die Ärzte deshalb die Patienten ständig nach den üblichen Standards überwachen, um die Früherkennung einer Krebserkrankung zu gewährleisten und falls erforderlich die Behandlung einzuleiten.

Wirkungen auf die Fertilität: Melphalan kann die Ovarienfunktion bei prämenopausalen Frauen unterdrücken, was bei einer erheblichen Anzahl an Patientinnen zu Amenorrhö führt. Es gibt Nachweise aus einigen Tierstudien, dass Melphalan unerwünschte Wirkungen auf die Spermatogenese haben kann (siehe auch Fertilitätsstudien). Daher ist es möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Unfruchtbarkeit führen kann. Männern, die mit Melphalan behandelt werden, wird empfohlen, sich wegen der Möglichkeit einer durch die Melphalanbehandlung hervorgerufenen irreversiblen Unfruchtbarkeit vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Gebärfähige Frauen / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Männliche Patienten sollten wirksame und zuverlässige Empfängnisverhütungsmethoden während der Behandlung und für einen Zeitraum von 3 Monaten nach Absetzen der Behandlung anwenden.

Weibliche Patienten sollten wirksame und zuverlässige Empfängnisverhütungsmethoden während der Behandlung und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach Absetzen der Behandlung anwenden.

Die endgültige Entscheidung über den zusätzlichen Verhütungszeitraum sollte vom Arzt und/oder vom Patienten getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit

Wie bei allen zytotoxischen Chemotherapien müssen Patientinnen, die Melphalan anwenden, während und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame und zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Die Anwendung von Melphalan sollte, soweit möglich, während einer Schwangerschaft vermieden werden, insbesondere während des ersten Trimesters. In jedem Einzelfall muss der mögliche Schaden für den Fötus gegen den erwarteten Nutzen für die Mutter abgewogen werden.

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

Teratogenität: Aufgrund seiner mutagenen Eigenschaften und der strukturellen Ähnlichkeit zu bekannten teratogenen Präparaten ist es möglich, dass Melphalan bei Kindern von Patienten, die mit diesem Medikament behandelt werden, zu Geburtsfehlern führt.

Nebenwirkungen und unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen können je nach Indikation, Dosierung sowie in Kombination mit anderen Therapeutika unterschiedlich häufig auftreten. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) einschließlich Einzelfälle, und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Sekundäre akute myeloische Leukämie ¹ und myelodysplastisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt
	Selten	Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen ¹ (siehe auch Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose (einschließlich Berichte von tödlich verlaufenden Fällen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ²	Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen, Stomatitis bei hohen Dosen
	Selten	Stomatitis bei konventioneller Dosierung
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Lebererkrankungen, von anomalen Leberfunktionstests bis zu klinischen Manifestationen wie Hepatitis und Ikterus; Venenverschlusskrankheit nach Behandlung mit hoher Dosierung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Alopezie bei hoher Dosierung
	Häufig	Alopezie bei konventioneller Dosierung
	Selten	Makulopapulöse Hautausschläge und Pruritus (siehe auch Erkrankungen des Immunsystems)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ³	Sehr häufig	Muskelatrophie, Muskelfibrose, Myalgie, erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Blut
	Häufig	Kompartmentsyndrom
	Nicht bekannt	Muskelnekrose, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Erhöhte Harnstoffwerte im Blut ⁴
	Nicht bekannt	Akute Nierenschädigung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Amenorrhö
	Nicht bekannt	Azoospermie
Gefäßerkrankungen ⁵	Nicht bekannt	Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Subjektive und vorübergehende Hitzewallungen und/oder Parästhesien an der Verabreichungsstelle, Fieber

- 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.

2. Bei hohen intravenösen Melphalan-Dosen in Verbindung mit autologer Knochenmarktransplantation wird die Inzidenz von Diarrhoe, Erbrechen und Stomatitis die dosislimitierende Toxizität. Durch Vorbehandlung mit Cyclophosphamid kann die Schwere einer Melphalan-induzierten gastrointestinalen Schädigung eventuell vermindert werden (Einzelheiten hierzu sind der Fachliteratur, die auf Anfrage zur Verfügung steht, zu entnehmen).
3. Nur mit Melphalan-Infusion nach Verabreichung einer regionalen Perfusion in der Extremität.
4. Bei Myelom-Patienten mit Nierenschädigung wurden in den frühen Stadien der Melphalan-Therapie temporäre signifikante Zunahmen des Harnstoffs im Blut festgestellt.
5. 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 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: Bei immunsupprimierten Personen werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Nalidixinsäure hat zusammen mit hohen Dosen intravenösen Melphalans aufgrund von blutender Enterokolitis zu Todesfällen bei Kindern geführt. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion wurde bei Patienten mit Knochenmarktransplantation beschrieben, die mit hohen Dosen intravenösen Melphalans behandelt wurden und die anschließend Ciclosporin zur Verhinderung eines Graft-versus-host-Syndroms erhielten. Bei Kindern und Jugendlichen wurde für das Busulfan-Melphalan-Schema berichtet, dass die Gabe von Melphalan innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Busulfan Gabe einen Einfluss auf die Entstehung von Toxizitäten haben kann.

Toxizität und Behandlung einer Überdosierung: Unmittelbar nach akuter intravenöser Überdosierung treten Übelkeit und Erbrechen auf. Eine Schädigung der gastrointestinalen Schleimhäute kann nachfolgen. Auch über Diarrhö, gelegentlich hämorrhagisch, ist nach Überdosierung berichtet worden. Die toxische Hauptwirkung ist eine Knochenmarksuppression, was zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt. Soweit erforderlich, sollten allgemein unterstützende Maßnahmen zusammen mit entsprechenden Blut- und Thrombozytentransfusionen eingeleitet werden. Außerdem kommen eine Klinikaufnahme, ein 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 bis zu einem Nachweis einer Erholung engmaschig überwacht werden.

Präklinische Daten zur Sicherheit: Fertilitätsstudien

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

Es wurde eine Studie durchgeführt, um die Auswirkungen von Melphalan auf die Reproduktionsfähigkeit von weiblichen Mäusen zu messen. Die weiblichen Tiere erhielten eine intraperitoneale Einzeldosis von 7,5 mg/kg Melphalan und wurden dann für den Großteil ihrer reproduktiven Lebenszeit (mindestens 347 Tage nach der Behandlung) mit unbehandelten Männchen untergebracht. Eine ausgeprägte Verkleinerung der Wurfgröße wurde im ersten Intervall nach der Behandlung beobachtet, gefolgt von einer fast vollständigen Erholung. Danach wurde ein allmählicher Rückgang der Wurfgröße beobachtet. Gleichzeitig wurde ein Rückgang des Anteils der produktiven Weibchen beobachtet, der im Zusammenhang mit einer induzierten Verringerung der Zahl an kleinen Follikeln stand (siehe auch *Fertilitätsstudien*).

Pharmazeutische Vorsichtsmaßnahmen

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

- Die Mitarbeiter sind in der Zubereitung des Medikaments zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Das Personal sollte bei der Zubereitung des Präparats geeignete Schutzkleidung mit
- Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen.
- Alle Gegenstände, die zur Verabreichung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich der Handschuhe, sind in Abfallbehältern für kontaminiertes Material einer Hochtemperaturverbrennung zuzuführen. Flüssigabfall kann mit viel Wasser abgeleitet werden.

Falls Melphalan AqVida versehentlich in die Augen kommt, ist **sofort** eine Augenspülung mit Natriumchlorid-Augenbad oder viel Wasser vorzunehmen und unverzüglich ein Arzt zu konsultieren. Bei Hautkontakt sind die betroffenen Stellen sofort mit Seife und viel kaltem Wasser abzuwaschen und unverzüglich ein Arzt zu konsultieren. Verschüttete Lösung sollte sofort mit einem feuchten Papiertuch aufgewischt werden, welches danach sicher entsorgt werden muss. Die kontaminierten Flächen müssen mit reichlich Wasser abgewaschen werden.