

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält Melphalanhydrochlorid, das 50 mg Melphalan entspricht.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 0,52 ml (410 mg) Ethanol und 6,0 ml oder 6,24 g Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Pulver: Weißer bis grauweißer Kuchen oder Pulver

Lösungsmittel: Klare, farblose Lösung (10 ml)

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt 6,0 bis 7,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Melphalan Amarox ist für die Behandlung durch regionale arterielle Perfusion vorgesehen von:

- lokalisiertes malignes Melanom der Extremitäten;
- lokalisiertes Weichteilsarkom der Extremitäten.

Melphalan Amarox kann in herkömmlichen intravenösen Dosen zur Behandlung von:

- Multiples Myelom: entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika;
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika (siehe Abschnitt 5.1).

Melphalan Amarox kann in hohen intravenösen Dosen zur Behandlung von:

- multiples Myelom (siehe Abschnitt 5.1);
- fortgeschrittenes Neuroblastom bei Kindern (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Allgemeine

Da Melphalan das Knochenmark stark hemmen kann, sollten während der Behandlung häufig große Blutbilder (Bestimmungen von Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten) durchgeführt und die Dosis bei Bedarf verzögert oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Thromboembolische Ereignisse

Mindestens während der ersten 5 Monate der Behandlung sollte insbesondere bei Patienten mit weiteren thrombogenen Risikofaktoren eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden. Die Entscheidung für Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe sollte nach sorgfältiger Beurteilung der zugrunde liegenden Risikofaktoren für jeden Patienten individuell getroffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Treten bei einem Patienten thromboembolische Ereignisse auf, ist die Behandlung abzubrechen und eine Standard-Antikoagulationstherapie einzuleiten. Sobald sich der Zustand des Patienten unter der Antikoagulationstherapie stabilisiert hat und jegliche Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses behandelt worden sind, kann die Behandlung mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason nach einer Nutzen- Risiko-Beurteilung wieder mit der ursprünglichen Dosis fortgesetzt werden. Der Patient sollte die Antikoagulationstherapie während der Behandlung mit Melphalan fortsetzen.

Art der Anwendung Melphalan AmaroX

Melphalan AmaroX ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen, außer in Fällen, in denen eine regionale arterielle Perfusion angezeigt ist.

Zur Rekonstitution und möglichen Verdünnung von Melphalan AmaroX siehe Abschnitt 6.6.

Sollte in den rekonstituierten oder verdünnten Lösungen eine Trübung oder Kristallisierung sichtbar sein, muss die Zubereitung verworfen werden oder die fortgesetzte Verabreichung sollte abgebrochen werden. Reste sollten entsorgt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Bei der Verabreichung von Melphalan AmaroX ist Vorsicht geboten, um eine eventuelle extravasale Verabreichung zu vermeiden, da dies zu lokalen Gewebeschäden führen kann (siehe auch Abschnitt 4.4). Aus diesem Grund sollte das Mittel nicht direkt in ein peripheres Gefäß injiziert werden. Es wird empfohlen, die Melphalan AmaroX Injektionslösung (eventuell verdünnt) langsam über einen Zuspritzport-Katheter in eine schnelllaufende Infusionslösung zu verabreichen.

Wenn eine direkte Injektion in eine schnelllaufende Infusionslösung nicht möglich ist, kann Melphalan AmaroX nach Verdünnung mit Infusionsflüssigkeit verabreicht werden.

Bei schlechtem Zugang zu den peripheren Gefäßen sollte die Verwendung eines zentralvenösen Katheters erwogen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Für die Technik der regionalen arteriellen Perfusion sollte die Literatur zu Rate gezogen werden.

Bei hochdosiertem Melphalan durch intravenöse Infusion mit oder ohne Rescue-Therapie mit hämatopoetischen Stammzellen wird die Verabreichung über einen zentral venösen Katheter empfohlen.

Bei intravenöser Verabreichung den Patienten vor äußerem Kontakt mit Melphalan AmaroX schützen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Erwachsenen

Multiples Myelom

Melphalan AmaroX wurde intermittierend allein oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln verabreicht, in Dosierungen von 8-30 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht in Abständen von 2 bis 6 Wochen. Darüber hinaus wurde die Verabreichung von Prednison in eine Reihe von Behandlungsplänen aufgenommen. Für genaue Einzelheiten zu den Behandlungsprotokollen sollte die Literatur zu Rate gezogen werden.

Wird Melphalan als Monotherapie angewendet, beträgt eine übliche intravenöse Melphalan-Dosierung 0,4 mg/kg Körpergewicht (16 mg/m² Körperoberfläche). Die Behandlung wird in geeigneten Abständen (z. B. alle 4 Wochen) wiederholt, vorausgesetzt, dass das periphere Blutbild sich zwischenzeitlich erholt hat. Bei hochdosierten Therapien werden im Allgemeinen intravenöse Einzeldosen zwischen 100-200 mg/m² Körperoberfläche (etwa 2,5 bis 5,0 mg/kg Körpergewicht) verwendet, aber nach Dosen über 140 mg/m²

Körperoberfläche wird eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation unerlässlich. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis um 50 % reduziert werden.

Angesichts der schweren Myelosuppression, die durch eine hochdosierte Melphalan-Injektion hervorgerufen wird, sollte die Behandlung auf spezialisierte Zentren mit entsprechenden Einrichtungen beschränkt und nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ovariellles Adenokarzinom

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

In Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln wurden intravenöse Dosierungen von 0,3 bis 0,4 mg/kg Körpergewicht (12 bis 16 mg/m² Körperoberfläche) alle 4 bis 6 Wochen angewendet.

Malignes Melanom

Perfusion

Die regionale hypertherme Perfusion mit Melphalan wurde bei der Behandlung des frühen malignen Melanoms als Ergänzung zu einem chirurgischen Eingriff und bei einer fortgeschrittenen, aber lokalisierten Erkrankung als Palliativbehandlung angewendet. Einzelheiten zur verwendeten Perfusionstechnik und Dosierung sind der wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen.

Weichteilsarkom

Perfusion

Die regionale hypertherme Perfusion mit Melphalan AmaroX wurde bei der Behandlung aller Stadien des lokalisierten Weichteilsarkoms angewendet, gewöhnlich in Kombination mit einem chirurgischen Eingriff.

Melphalan AmaroX wurde auch zusammen mit Actinomycin D gegeben.

Einzelheiten zu Dosierungsschemata sind der wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt. Melphalan AmaroX ist in der üblichen Dosierung selten für Kinder bestimmt; Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

Fortgeschrittenes Neuroblastom

Dosen von 100 bis 240 mg/m² Körperoberfläche (manchmal gleichmäßig über 3 aufeinanderfolgende Tage verteilt) wurden zusammen mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Radiotherapie und/oder anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.

Ältere Patienten

Obwohl Melphalan bei älteren Patienten häufig in konventioneller Dosierung angewendet wird, liegen keine spezifischen Informationen zur Anwendung bei dieser Untergruppe von Patienten vor.

Zur Anwendung von hochdosiertem Melphalan bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Bevor Melphalan AmaroX in einer hohen Dosierung bei älteren Patienten angewendet wird, müssen daher ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion der Patienten sichergestellt sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Melphalan-Clearance ist zwar variabel, kann aber bei eingeschränkter Nierenfunktion verringert sein.

Wenn Melphalan AmaroX in einer herkömmlichen intravenösen Dosis (8-40 mg/m² Körperoberfläche) intravenös verabreicht wird, sollte die Anfangsdosis bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung um 50 % reduziert werden. Die nachfolgende Dosis sollte sich nach dem hämatologischen Ansprechen richten.

Hochdosiertem Melphalan mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation wurde bei Dialysepatienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium erfolgreich angewandt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig überwacht werden, da sie aufgrund von Urämie auch eine Knochenmarkdepression haben können. Dann kann eine Dosisreduktion erforderlich werden.

Bei Myelompatienten mit Nierenschädigung wurde zu Beginn der Behandlung mit Melphalan ein vorübergehender signifikanter Anstieg der Blutharnstoffspiegel beobachtet.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Melphalan ist ein zytotoxisches Arzneimittel, das allgemein der Klasse der alkylierenden Substanzen zu zuordnen ist. Es sollte nur von Fachärzten verschrieben werden, die über ausreichend Erfahrung in der Behandlung maligner Erkrankungen verfügen.

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

Die Verabreichung und Handhabung von Melphalan Amarox sollte den Zytostatika-Richtlinien entsprechen (siehe Abschnitt 6.6).

Parenterale Verabreichung

Augen, Haut und Schleimhäute des Patienten sollten vor Kontakt mit Melphalan-Infusionslösung oder deren Verdünnungen geschützt werden; der Patient sollte jedoch durch die getroffenen Maßnahmen nicht unnötig beunruhigt werden.

Körper, Kleidung und Bettzeug des Patienten sollten mit einer Schicht absorbierenden Materials über einer wasserdichten Schicht geschützt werden.

Bei der Verabreichung von Melphalan Amarox ist darauf zu achten, dass eine eventuelle extravasale Verabreichung vermieden wird, da dies lokale Gewebeschäden verursachen kann (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, die Melphalan-Injektionslösung durch langsame Injektion in eine schnelllaufende intravenöse Infusion über einen vorgespülten Injektionsport oder über einen zentralvenösen Katheter zu verabreichen.

Parenterale Verabreichung hoher Dosen von Melphalan Amarox

Angesichts der Risiken und der erforderlichen unterstützenden Behandlung sollte die Verabreichung hoher Dosen von Melphalan Amarox nur von erfahrenen Spezialisten in dafür vorgesehenen Zentren mit geeigneten Einrichtungen durchgeführt werden. Vor der Verabreichung einer hohen Dosis von Melphalan Amarox sollte sichergestellt werden, dass sich der Patient in einem zufriedenstellenden Allgemein und Organzustand befindet. Es sollte erwogen werden, Patienten, die hohe Dosen von Melphalan Amarox erhalten, prophylaktisch Antibiotika und Blutprodukte zu verabreichen.

Überwachung

Melphalan Amarox sollte aufgrund des Risikos einer erhöhten Knochenmarktoxizität bei Patienten, die kürzlich mit einer Strahlentherapie oder anderen zytotoxischen Mitteln behandelt wurden, mit Vorsicht angewendet werden.

Da Melphalan ein starker Knochenmarksinhibitor sein kann, sollte während der Behandlung häufig ein großes Blutbild (Messung von Hämoglobin, Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl) durchgeführt und die Dosis gegebenenfalls verzögert oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Melphalan sollte vorübergehend unterbrochen werden, wenn die Zahl der Leukozyten und/oder Blutplättchen ungewöhnlich stark abnimmt, da die Zahl der Leukozyten und Blutplättchen nach Beendigung der Behandlung noch einige Zeit zurückgehen kann.

Die dosislimitierende Toxizität bei Patienten, die hohe Dosen von intravenösem Melphalan in Kombination mit einer Notfalltherapie mit hämatopoetischen Stammzellen erhalten, wird durch die Häufigkeit von Durchfall, Erbrechen und Stomatitis bestimmt. Es wurde gezeigt, dass eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid die Schwere der durch hochdosiertes Melphalan induzierten Magen-Darm-Schäden verringert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die renale Clearance von Melphalan AmaroX kann bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, welche auch eine urämische Knochenmarkssuppression haben können, vermindert sein. Eine Dosisreduktion kann daher erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2), und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden.

Eine vorübergehende signifikante Erhöhung des Blutharnstoffs wurde in den frühen Stadien der Behandlung bei Myelompatienten mit Nierenschädigung beobachtet.

Mutagenität

Bei mit Melphalan behandelten Patienten wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

Kanzerogenität (Sekundäres Primärmalignom)

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

Es wurde berichtet, dass Melphalan sowie andere alkylierende Wirkstoffe leukämogen sind, insbesondere bei älteren Patienten nach langer Kombinationstherapie und Strahlentherapie. Es gab Berichte über akute Leukämie nach Melphalan-Behandlung von Krankheiten wie Amyloidose, malignem Melanom, multiplem Myelom, Makroglobulinämie, Kälteagglutinin-Syndrom und Ovarialkarzinom.

Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit alkylierenden Substanzen einschließlich Melphalan behandelt wurden, war die Inzidenz von akuter Leukämie im Vergleich zu Patientinnen, die solche Substanzen nicht erhielten, 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.

Solide Tumoren

Die Anwendung alkylierender Wirkstoffe ist mit der Entwicklung von sekundären Primärmalignomen (SPM) in Verbindung gebracht worden. Insbesondere Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison sowie - in geringerem Ausmaß - Thalidomid und Prednison steht im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko solider SPM bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom.

Vor Beginn der Behandlung mit Melphalan sollten die individuellen Risikofaktoren des Patienten, (z. B. Bestrahlungstherapie, Transplantation), sowie umweltbedingte Risikofaktoren (z. B. Tabakkonsum) sorgfältig berücksichtigt werden.

Thromboembolische Ereignisse

Die Anwendung von Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason wurde mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen in Verbindung gebracht.

Insbesondere bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine Thrombose sollten antithrombotische Prophylaxemaßnahmen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Sonstige Bestandteile

Natrium

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

Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 410 mg Alkohol (Ethanol) pro Durchstechflasche mit Lösungsmittel entsprechend 0.52 ml. Die Menge in 10 ml dieses Arzneimittels entspricht 10 ml Bier oder 4 ml Wein.

Eine Dosis von 50 mg dieses Arzneimittels, die einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg verabreicht wird, würde zu einer Exposition gegenüber 6 mg/kg Ethanol führen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration (BAK) um etwa 0,96 mg/100 ml führen kann. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol.

Bei Babys unter 4 Wochen sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere, wenn das Baby gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase - wie Ethanol - kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen. Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen sollte im Einzelfall abgewogen werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z.B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe

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

Nalidixinsäure

Die Kombinationstherapie mit Melphalan und Nalidixinsäure sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Nalidixinsäure und hochdosiertem, intravenösem Melphalan hat bei Kindern und Jugendlichen zu hämorrhagischer Enterokolitis mit letalem Ausgang geführt.

Busulfan

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

Ciclosporin

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wie bei allen zytotoxischen Behandlungen müssen männliche und weibliche Patienten, die Melphalan erhalten, bis zu drei Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame und zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten mit der Anwendung von Melphalan bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob für den Menschen ein Risiko besteht. Aufgrund der mutagenen Eigenschaften und der strukturellen Ähnlichkeit von Melphalan mit bekannten teratogenen Substanzen ist es jedoch möglich, dass Melphalan bei Kindern von behandelten Patienten angeborene Fehlbildungen verursachen kann. Die Anwendung von Melphalan während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, und in jedem Einzelfall sollte der wahrscheinliche Nutzen der Behandlung gegen die möglichen Risiken für das ungeborene Kind abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Melphalan oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Mütter, die Melphalan erhalten, dürfen nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

Einige Tierstudien geben Hinweise darauf, dass Melphalan schädliche Wirkungen auf die Spermatogenese haben kann (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist es möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Sterilität führt.

Es wird empfohlen, dass sich Männer vor der Behandlung über eine Spermakonservierung beraten lassen

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

Es gibt keine Daten zu den Auswirkungen der Behandlung mit Melphalan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Auf Basis des pharmakologischen Profils wird eine solche Wirkung nicht erwartet. Bei der Beratung von Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung behandelt werden, wird empfohlen, ihren allgemeinen Gesundheitszustand zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (> 1/10)

Häufig (> 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100)

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Sekundäre akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) zweites primäres Malignom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, die zu Neutropenie , Thrombozytopenie und Anämie führt
	Selten	Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen ¹ (siehe auch Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)
Erkrankungen der Atemwege, des	Selten	Interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose (einschließlich Berichte von tödlich verlaufenden Fällen)

Brustraums und Mediastinums		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	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 ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie bei hoher Dosierung
	Häufig	Alopezie bei konventioneller Dosierung
	Selten	Makulopapulöse Hautausschläge und Pruritus (siehe auch Erkrankungen des Immunsystems)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen 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
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Azoospermie, Amenorrhö .
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

1. 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. Nur mit Melphalan-Infusion
3. Nur mit Melphalan-Infusion nach Verabreichung einer regionalen Perfusion in die Gliedmaße.
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).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Die unmittelbaren Auswirkungen einer akuten intravenösen Überdosierung sind Übelkeit und Erbrechen. Eine Schädigung der gastrointestinalen Mukosa kann ebenfalls auftreten. Ferner wurde nach Überdosierung über Diarrhoe berichtet, die manchmal hämorrhagisch sein kann. Die toxische Hauptwirkung ist eine Knochenmarkdepression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt.

Behandlung

Da kein Gegenmittel bekannt ist, sollte das Blutbild nach einer Überdosierung mindestens vier Wochen lang engmaschig überwacht werden, bis eine Erholung eingetreten ist.

Allgemeine unterstützende Maßnahmen sollten zusammen mit geeigneten Blut- und Thrombozytentransfusionen eingeleitet werden. Ein Krankenhausaufenthalt, antibiotischer Schutz und die Anwendung hämatologischer Wachstumsfaktoren sollten in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulatorische Mittel, Antineoplastische Mittel, alkylierende Mittel, Stickstofflost-Analoga, ATC-Code: L01AA03.

Wirkmechanismus

Melphalan ist ein aromatisches Stickstoff-Senf-Derivat mit bifunktionaler Alkylierungsaktivität. Durch die Bildung von Carbonium-Zwischenprodukten aus jeder der beiden Bis-2-Chlorethyl-Gruppen erfolgt die Alkylierung durch kovalente Bindung an N7 des Guanins der DNA, was zu einer DNA-Vernetzung führt. Dies verhindert die Zellreplikation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

In Studien zur absoluten Bioverfügbarkeit von Melphalan lag die mittlere absolute Bioverfügbarkeit zwischen 56 % und 85 %.

Die intravenöse Verabreichung kann verwendet werden, um Schwankungen in der Resorption zu vermeiden.

Verteilung

Parenterale Anwendung

Melphalan ist zu 69 bis 78 % an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung ist im Bereich der Plasmakonzentrationen, die normalerweise mit einer Standarddosistherapie erreicht werden, linear. Bei hochdosierter Therapie wird die Bindung konzentrationsabhängig. Melphalan ist zu etwa 55 bis 60 % an Serumalbumin und zu 20 % an 1-saures Glykoprotein gebunden. Darüber hinaus zeigten Melphalan-Bindungsstudien die Existenz einer irreversiblen Komponente, die der Alkylierungsreaktion mit Plasmaproteinen zugeschrieben wird.

Nach Verabreichung einer zweiminütigen Infusion mit Dosen von 5 bis 23 mg/ m² Körperoberfläche (ca. 0,1 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht) an 10 Patientinnen mit Eierstockkrebs oder multiplem Myelom betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State und des zentralen Kompartiments 29 Liter bzw. 12 Liter.

Bei 28 Patienten, die wegen verschiedener maligner Erkrankungen, Melphalan Dosen zwischen 70 und 200 mg/m Körperoberfläche als 2- bis 20-minütige Infusion erhielten, betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State und im zentralen Kompartiment 40 Liter bzw. 18 Liter.

Nach hyperthermer (39°C) Perfusion der unteren Gliedmaßen mit 1,75 mg/kg Körpergewicht bei 11 Patienten mit einer anderen Tumorerkrankung (mit fortgeschrittenem malignen Melanom) betrug das mittlere Volumen für die Verteilung im Steady State und im zentralen Kompartiment 2,9 Liter bzw. 1,0 Liter.

Melphalan zeigt eine begrenzte Penetration der Blut-Hirn-Schranke. In mehreren Liquorproben war das Medikament nicht nachzuweisen. Andererseits konnte Melphalan in niedrigen Konzentrationen (~10 % der Konzentration im Plasma) in einer Einzelstudie mit höheren Dosen bei Kindern nachgewiesen werden.

Biotransformation

Die chemische Hydrolyse von Melphalan zu Monohydroxymelphalan und Dihydroxymelphalan ist der wichtigste Stoffwechselweg beim Menschen. Diese Metaboliten sind inaktiv. Aus den In-vivo- und In-vitro-Daten lässt sich schlussfolgern, dass der spontane Abbau und nicht die enzymatische Metabolisierung der entscheidende bestimmende Faktor für die Halbwertszeit des Arzneimittels beim Menschen ist.

Elimination

Parenterale Verwaltung

Bei acht Patienten, die eine einzelne Bolusinjektion von 0,5-0,6 mg/kg Körpergewicht erhielten, wurden kombinierte initiale und terminale Halbwertszeiten von 8 bzw. 108 Minuten berichtet. Die maximalen Plasmaspiegel von Monohydroxymelphalan und Dihydroxymelphalan wurden nach etwa 60 Minuten bzw. 105 Minuten erreicht. Eine ähnliche Halbwertszeit von 126 Minuten wurde beobachtet, wenn Melphalan dem Patientenserum in vitro (37 °C) zugesetzt wurde, was darauf hindeutet, dass eher der spontane Abbau als der enzymatische Metabolismus eine wichtige Determinante für die Halbwertszeit des Arzneimittels beim Menschen sein könnte.

Nach Verabreichung von Dosen zwischen 5 und 23 mg/m² Körperoberfläche (ungefähr 0,1 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht) als Infusion an 10 Patienten mit Ovarialkarzinom oder multiplem Myelom betrug die gepoolte initiale und terminale Halbwertszeit 8 Minuten bzw. 80 Minuten. Die mittlere Clearance wurde mit 345 ml/min angegeben.

Bei fünfzehn Kindern und elf Erwachsenen, die hochdosiertes intravenöses Melphalan (140 mg/m² Körperoberfläche) in Kombination mit forcierter Diurese erhielten, wurden mittlere initiale und terminale Halbwertszeiten von 7 Minuten bzw. 42 Minuten gefunden. Bei 28 Patienten mit verschiedenen Malignomen, die Dosen zwischen 70 und 200 mg/m² Körperoberfläche durch Infusion von 2 bis 20 Minuten erhielten, wurden mittlere initiale und terminale Halbwertszeiten von 8 Minuten bzw. 80 Minuten aufgezeichnet. Die mittlere Clearance betrug 345 ml/Minute.

Nach hyperthermer (39 °C) Perfusion der unteren Extremität mit 1,75 mg Melphalan/kg KG wurden bei elf Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom mittlere initiale und terminale Halbwertszeiten von 7 Minuten bzw. 42 Minuten aufgezeichnet. Eine mittlere Clearance von 55 ml/Minute wurde aufgezeichnet.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Ältere Personen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

Melphalan ist ein Zytostatikum und wurde als solches in präklinischen Studien nicht umfassend untersucht. Es hat sich jedoch gezeigt, dass es in-vitro Mutagenität und in-vivo Chromosomenschäden verursacht. Klinische Daten zur potenziellen Toxizität von Melphalan sind in den Abschnitten 4.4 und 4.6 enthalten.

Reproduktionstoxizität und Fertilität

Melphalan war in Studien zur Reproduktionstoxizität nach Exposition gegenüber einer Einzeldosis bei Ratten teratogen. In Studien zur Reproduktionstoxizität bei wiederholter Gabe war Melphalan toxisch für das Muttertier und induzierte kongenitale Fehlbildungen, intrauteriner Tod, Wachstumsverzögerung und gestörte Entwicklung.

Eine Einzeldosis Melphalan bei männlichen Mäusen induzierte Zytotoxizität und Chromosomenaberrationen in Samenzellen. Bei weiblichen Mäusen wurde eine reduzierte Anzahl von Jungtieren pro Wurf beobachtet.

Nach einer Erholung war die Anzahl der Jungtiere pro Wurf im Laufe der Zeit ebenfalls reduziert; dies stand im Zusammenhang mit einer reduzierten Follikelzahl.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Povidon (K12)

Salzsäure 15% (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel

Ethanol 96%

Natriumcitrat

Propylenglycol

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Die Haltbarkeit von Melphalan AmaroX in Infusionslösungen ist nur begrenzt. Melphalan ist nicht kompatibel mit Glucose-haltigen Infusionslösungen. Es soll nur mit 0,9% Natriumchlorid-Infusionslösung verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre.

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Nach Rekonstitution und Verdünnung wurde die chemische und physikalische Stabilität für 1 Stunde und 15 Minuten bei 25 °C nachgewiesen. Daher sollte die Gesamtzeit von der Rekonstitution und Verdünnung bis zum Ende der Infusion 1 Stunde und 15 Minuten nicht überschreiten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen Zeit und Bedingungen der gebrauchsfertigen Aufbewahrung nach Anbruch vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die rekonstituierte Lösung sollte nicht gekühlt werden, da dies zu Ausflockungen führt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht kühlen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Durchstechflasche aus klarem Glas des Typs I mit laminiertem Fluorotec-Gummistopfen und Aluminium mit Flip-Off-Siegel. Packungsgröße: 50 mg pro Durchstechflasche.

Lösungsmittel: Durchstechflasche aus klarem Glas des Typs I mit laminiertem Fluorotec-Gummistopfen und Aluminium mit Flip-Off-Siegel. Packungsgröße: 10 ml pro Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Vorsichtsmaßnahmen

Melphalan ist ein aktives zytotoxisches Mittel zur Anwendung unter der Anleitung von Ärzten, die in der Verabreichung derartiger Mittel erfahren sind. Bei der Handhabung und Vorbereitung ist Vorsicht geboten. Es wird empfohlen, Handschuhe und andere Schutzkleidung zu tragen, um einen Hautkontakt zu vermeiden.

Sichere Handhabung von Melphalan Amarox

Bei der Handhabung von Zubereitungen mit Melphalan sind die Richtlinien für den Umgang mit zytotoxischen Arzneimitteln zu befolgen.

Herstellung der Melphalan-Lösung

Melphalan Amarox sollte bei 25°C durch Rekonstitution des gefriergetrockneten Pulvers/Kuchens mit dem bereitgestellten Lösungsmittel hergestellt werden.

Rekonstitution

Es ist wichtig, dass das gefriergetrocknete Pulver und das bereitgestellte Lösungsmittel vor der Rekonstitution Raumtemperatur aufweisen. Das Erwärmen des Lösungsmittels kann die Rekonstitution erleichtern. 10 ml des Lösungsmittels sollten schnell auf einmal, in die Durchstechflasche mit dem Pulver gegeben werden und sofort kräftig (ca. eine Minute lang) geschüttelt werden, bis eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel erreicht wird. Jede Durchstechflasche muss auf diese Weise einzeln rekonstituiert werden. Die so hergestellte Lösung enthält in 1 ml 5 mg wasserfreies Melphalan und hat einen pH-Wert von ca. 6,0 bis 7,0.

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

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

Beimischung

Die rekonstituierte Lösung mit der Konzentration von 5 mg/ml wasserfreies Melphalan ist sofort mit einer 10 ml Spritze zu entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung zu geben. Diese verdünnte Lösung gründlich durch Schütteln mischen, so dass ein Sollgehalt von 0,45 mg/ml an wasserfreiem Melphalan erreicht wird.

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

Nach Rekonstitution und Verdünnung wurde die chemische und physikalische Stabilität für 1 Stunde und 15 Minuten bei 25 °C nachgewiesen. Daher sollte die Gesamtzeit von der Rekonstitution und Verdünnung bis zum Ende der Infusion 1 Stunde und 15 Minuten nicht überschreiten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen Zeit und Bedingungen der gebrauchsfertigen Aufbewahrung nach Anbruch vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die rekonstituierte Lösung sollte nicht gekühlt werden, da dies zu Ausflockungen führt.

Melphalan Amarox ist nicht kompatibel mit Infusionslösungen, die Glucose enthalten, und es wird empfohlen, dass nur intravenöse 0,9 % w/v Natriumchlorid-Infusionslösung verwendet wird.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amarox Pharma GmbH
Hans-Stießberger-Str. 2 a
85540 Haar
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2205934.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.02.2022

10. STAND DER INFORMATION

02/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig