

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALKERAN 2 mg Filmtabletten

ALKERAN 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alkeran Tabletten: 2 mg Melphalan.

Alkeran Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: 50 mg Melphalan in 10 ml Lösungsmittel auflösen.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Alkeran Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer enthält 53,4 mg Natrium, 0,52 ml Ethanol und 6,0 ml Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Alkeran Tabletten:

Filmtabletten (nicht teilbar).

Runde, bikonvexe Filmtabletten, weiß bis gebrochen weiß, mit Gravuren „GXEH3“ auf der einen Seite und „A“ auf der anderen Seite.

Alkeran Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung:

Intravenöse Infusionslösung - regionale Perfusion zur intraarteriellen Verabreichung.

Pulver: ein gefriergetrocknetes, weißes bis gebrochen weißes Pulver.

Lösungsmittel: eine klare und farblose Lösung (10 ml).

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Alkeran Tabletten sind nur zur Anwendung bei Erwachsenen indiziert.

Alkeran Injektion ist bei Erwachsenen, Säuglingen (1 Monat bis 2 Jahre) und Kindern (2 bis 12 Jahre) angezeigt.

Alkeran Tabletten:

Indiziert zur Behandlung von multiplem Myelom und fortgeschrittenem ovariellen Adenokarzinom.

- Alkeran allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika hat bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs eine deutliche therapeutische Wirkung.

Alkeran Injektion:

Alkeran wird durch regionale arterielle Perfusion verabreicht und ist zur Behandlung von lokalisierten bösartigen Tumoren und lokalisierten Sarkomen des Weichgewebes der Extremitäten indiziert.

- Alkeran Injektion intravenös in der konventionellen Dosierung kann zur Behandlung des multiplen Myeloms angewendet werden.
- Alkeran Injektion, allein oder in Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika, ist genauso wirksam wie die orale Form zur Behandlung des multiplen Myeloms.
- Ovariell Adenokarzinom: Alkeran Injektion, allein oder in Kombinationstherapie, führt bei etwa 50 % der Patienten mit einem fortgeschrittenen ovariellen Adenokarzinom zu einer objektiv feststellbaren Wirkung.

### Alkeran Injektion intravenös in hoher Dosierung:

#### Behandlungsanzeigen:

- Multiples Myelom: Eine vollständige Remission wurde bei 50 % der Patienten mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation erzielt, die die Alkeran-Hochdosisinjektion entweder als Erstbehandlung oder als Konsolidierungsbehandlung einer konventionellen Chemotherapie erhielten.
- Fortgeschrittenes Neuroblastom bei Kindern: Alkeran-Hochdosisinjektion zusammen mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation wurde allein oder in Verbindung mit einer Strahlentherapie und/oder anderen Zytostatika als Konsolidierungsbehandlung einer herkömmlichen Chemotherapie angewendet.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Melphalan in einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid plus Prednison oder mit Thalidomid plus Prednison oder mit Dexamethason kann zu einem erhöhten Risiko auf venöse Thromboembolien führen. Eine Behandlung zur Vorbeugung von venösen Thromboembolien während zumindest der ersten fünf Monate der Behandlung ist angezeigt, insbesondere, wenn der Patient zusätzliche thrombotische Risikofaktoren aufweist. Entscheiden Sie nach einer sorgfältigen Abschätzung der zugrunde liegenden Risikofaktoren über die zu ergreifenden Maßnahmen.

Wenn beim Patienten irgendein thromboembolisches Ereignis eintritt, muss die Behandlung unterbrochen werden und ist eine Standardbehandlung mit Antikoagulanzen einzuleiten. Die Behandlung mit Melphalan in einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid plus Prednison oder mit Thalidomid plus Prednison oder mit Dexamethason kann fortgesetzt werden, nachdem die thromboembolischen Ereignisse unter Kontrolle sind. Während der gesamten Dauer der Behandlung mit Melphalan muss die Therapie mit Antikoagulanzen fortgesetzt werden.

Alkeran Tabletten müssen ohne Nahrung eingenommen werden, da die Aufnahme von Nahrungsmitteln die Bioverfügbarkeit von Melphalan verringern kann.

### Dosierung

#### *Erwachsene*

Alkeran ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzien und wird nur von Ärzten angewendet, die Erfahrung in der Behandlung von bösartigen Erkrankungen haben. Da Alkeran das Knochenmark unterdrückt, müssen die hämatologischen Parameter während der Behandlung häufig überwacht und die Dosierung gegebenenfalls reduziert oder verzögert werden (siehe Abschnitt 4.4). Da die gastrointestinale Resorption von Alkeran unterschiedlich ist, kann es zur Erzielung eines therapeutischen Plasmaspiegels erforderlich sein, dass die Dosis vorsichtig erhöht wird, bis eine Myelosuppression auftritt.

#### Multiples Myelom

Ein traditionelles Behandlungsschema besteht aus einer täglichen Dosis Alkeran von 0,15 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf 4 Aufnahmen über 4 Tage. Es wird alle 6 Wochen wiederholt. Die Kombinationstherapie von Alkeran-Prednison ist effizienter als Alkeran in Monotherapie. Die Kombination wird normalerweise mit Remissionsintervallen verabreicht.

Zahlreiche Behandlungspläne werden vorgeschlagen und angewendet. Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte der wissenschaftlichen Literatur.

Eine Behandlung, länger als 1 Jahr, scheint die Ergebnisse bei Patienten, die darauf ansprechen, nicht zu verbessern.

Alkeran Injektion wird intermittierend, allein oder in Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika, in Dosen von 8 bis 30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche im Abstand von 2 bis 6 Wochen angewendet (weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Literatur). Bei einer Monotherapie von Alkeran beträgt das

klassische Behandlungsschema: 0,4 mg/kg Körpergewicht (16 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) in regelmäßigen Remissionsintervallen (z. B. alle 4 Wochen) wiederholt, vorausgesetzt, dass sich die hämatologischen Parameter während der Remission erholt haben.

Hochdosistherapie umfasst normalerweise intravenöse Einzeldosen von 100 bis 240 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (ungefähr 2,5 bis 6 mg/kg Körpergewicht). Eine autologe Knochenmarkstransplantation ist ab einer Dosis von 140 mg/m<sup>2</sup> erforderlich. Bei einer Niereninsuffizienz wird die Dosis um 50 % reduziert. Da hoch dosiertes Alkeran I.V. eine schwere Myelosuppression verursacht, ist diese Behandlung spezialisierten Zentren und erfahrenen Ärzten vorbehalten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Eierstock-Adenokarzinom

Die klassische Therapie umfasst: Alkeran Tabletten 0,2 mg/kg Körpergewicht pro Tag für 5 Tage. Diese Behandlung wird alle 4 bis 8 Wochen oder häufiger wiederholt, wenn sich das Knochenmark erholt hat. Bei einer intravenösen und monotherapeutischen Verabreichung von Alkeran wird eine Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht ( $\pm$  40 mg/m<sup>2</sup>) in der Regel alle 4 Wochen verabreicht. In einer Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika werden Dosen zwischen 0,3 mg/kg und 0,4 mg/kg Körpergewicht (12 bis 16 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) angewendet, die alle 4 bis 6 Wochen wiederholt werden.

#### Fortgeschrittener Brustkrebs

Alkeran Tabletten in einer Dosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht oder 6 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag für 5 Tage, alle 6 Wochen. Bei Myelotoxizität wird die Dosis reduziert.

#### Malignes Melanom

Alkeran Injektion: eine regionale Perfusion mit Alkeran unter Hyperthermie wird als Adjuvans bei der chirurgischen Behandlung von malignen Melanomen in einem frühen Stadium und zur palliativen Behandlung von fortgeschrittenen, doch lokalisierten Melanomen verwendet (für weitere Einzelheiten konsultieren Sie bitte die wissenschaftliche Literatur).

#### Sarkom des Weichgewebes

Alkeran Injektion: eine regionale Perfusion mit Alkeran unter Hyperthermie wird üblicherweise in Kombination mit einer Operation zur Behandlung von Weichteilsarkomen angewendet. Alkeran wurde auch in Kombination mit Actinomycin D angewendet (weitere Informationen finden Sie in der wissenschaftlichen Literatur).

#### *Kinder und Jugendliche*

Alkeran in einer konventionellen Dosis ist bei Kindern sehr selten indiziert und es können keine Dosierungsrichtlinien angegeben werden. Kindern wurde eine Alkeran-Hochdosisinjektion gefolgt von einer Knochenmarkstransplantation verabreicht. Die Richtlinien über die Dosierung bei Erwachsenen, ausgedrückt in mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, können eingehalten werden.

#### Fortgeschrittenes Neuroblastom

Dosen zwischen 100 und 240 mg/m<sup>2</sup> (manchmal über 3 Tage verteilt), gefolgt von einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, wurden allein oder in Kombination mit Strahlentherapie und/oder anderen Zytostatika angewendet.

#### *Ältere Patienten*

Obwohl Alkeran in der normalen Dosierung bei älteren Patienten häufig angewendet wird, sind keine spezifischen Verabreichungsdaten von dieser Patientengruppe verfügbar. Erfahrungen mit der Anwendung von Alkeran bei älteren Menschen sind begrenzt. Vor der Alkeran-Hochdosisinjektionstherapie bei älteren Patienten müssen ein ausreichender Allgemeinzustand und ausreichende Organfunktionen, insbesondere die Nierenfunktion, gewährleistet sein.

Pharmakokinetische Studien mit einer intravenösen Verabreichung von Melphalan zeigten keinen Zusammenhang zwischen Alter und Elimination oder terminaler Eliminationshalbwertszeit von Melphalan. Die begrenzten verfügbaren Daten stützen keine spezifischen Empfehlungen zur

Dosisanpassung bei älteren Patienten, die intravenös Melphalan erhalten, und scheinen darauf hinzudeuten, dass die derzeitige Praxis der Dosisanpassung je nach dem Allgemeinzustand des älteren Patienten und dem Ausmaß der während der Behandlung erzielten Knochenmarksuppression fortzusetzen ist.

#### Niereninsuffizienz

Die Clearance von Alkeran kann bei einer Niereninsuffizienz verringert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Anwendung herkömmlicher Dosen von Alkeran zur Injektion (8 bis 40 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) wird empfohlen, dass die Anfangsdosis bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Niereninsuffizienz halbiert wird und die nachfolgenden Dosen je nach dem Grad der hämatologischen Suppression angepasst werden.

Bei der intravenösen Verabreichung einer Alkeran-Hochdosisinjektion (100 bis 240 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) hängt die Dosisreduktion vom Grad der Niereninsuffizienz (unabhängig davon, ob eine hämatopoetische Stammzelltransplantation stattgefunden hat) und vom therapeutischen Bedarf ab.

Bei einer Alkeran-Hochdosistherapie ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) ist es üblich, die Dosis zu halbieren. Die Alkeran-Hochdosistherapie ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation wird bei einer schweren Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Die Alkeran-Hochdosisinjektionstherapie zusammen mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation wurde auch bei Dialysepatienten mit einer Niereninsuffizienz im Endstadium erfolgreich durchgeführt. Weitere Informationen finden Sie in der Literatur.

Wenn Alkeran zusammen mit Cisplatin enthaltenden Arzneimitteln angewendet wird, ist eine Dosisanpassung erforderlich, um die Toxizität von Melphalan zu verringern. Wenn Vorsichtsmaßnahmen zur Dosisanpassung bestimmt werden, sollten die klinischen Konsequenzen hervorgehoben werden (siehe 4.5).

Für Alkeran Tabletten stellen die verfügbaren pharmakokinetischen Daten keine Empfehlung zur Dosisreduktion bereit. Aus Vorsichtsgründen wird die Anfangsdosis reduziert.

#### Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion ist keine Dosisanpassung von Alkeran erforderlich.

#### Art der Anwendung

##### Alkeran Tabletten

Orale Verabreichung bei Erwachsenen: Die Resorption von Melphalan nach einer oralen Verabreichung ist variabel. Es kann daher erforderlich sein, dass die Dosis vorsichtig bis zum Auftritt einer Myelosuppression erhöht wird, um sicherzustellen, dass potenziell therapeutische Spiegel erreicht werden.

##### Alkeran Injektion

Injektion / Infusion.

Anleitung zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die rekonstituierte Lösung muss farblos, klar und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein (siehe Abschnitt 6.6).

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

ALKERAN IST EIN LEISTUNGSSTARKES ZYTOSTATIKUM UND DARF NUR UNTER AUFSICHT VON ÄRZTEN MIT ERFAHRUNG IN DER VERABREICHUNG DIESER PRODUKTE VERWENDET WERDEN.

Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff impliziert bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem ein Infektionsrisiko. Daher wird eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

##### Alkeran Injektion

Da bei einer Injektion der Melphalanlösung aufgrund eines Extravasats eine Schädigung der Haut und des Unterhautgewebes auftreten kann, wird das Produkt nicht direkt in eine Vene verabreicht. Es wird empfohlen, die Melphalanlösung durch langsame Injektion in eine schnell laufende Perfusion über einen desinfizierten Injektionsanschluss oder über eine zentrale venöse Leitung zu verabreichen.

Angesichts der Risiken und der erforderlichen unterstützenden Maßnahmen darf die Injektion von hohen Dosen Melphalan nur von erfahrenen Fachärzten in spezialisierten Anstalten mit geeigneten Einrichtungen durchgeführt werden.

Bevor eine Melphalan-Hochdosisinfusion verabreicht wird, muss man sicherstellen, dass der Patient einen ausreichend guten Zustand und Organstatus aufweist.

Bei Patienten, die hohe Dosen von Alkeran Injektion erhalten, sollte gegebenenfalls eine prophylaktische Verabreichung von Antiinfektiva und Blutderivaten erwogen werden.

Alkeran darf nicht bei Patienten angewendet werden, deren Krankheit zuvor eine Resistenz gegen dieses Arzneimittel gezeigt hat.

##### Thromboembolische Ereignisse

In Verbindung mit Lenalidomid plus Prednison, oder in Verbindung mit Thalidomid plus Prednison, oder in Verbindung mit Dexamethason wird Melphalan mit einem erhöhten Risiko auf eine venöse Thromboembolie in Zusammenhang gebracht. Eine Behandlung zur Vorbeugung von venösen Thromboembolien ist angezeigt, insbesondere, wenn der Patient zusätzliche thrombotische Risikofaktoren aufweist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

##### Überwachung

Da Alkeran ein starkes Myelosuppressivum ist, ist es äußerst wichtig, dass eine regelmäßige Blutbildüberwachung durchgeführt wird, um eine übermäßige Knochenmarkdepression und das Risiko einer irreversiblen Knochenmarkaplasie zu vermeiden. Das vollständige Blutbild sollte während der periodischen Differenzialtherapie, besonders zu Beginn der Behandlung und zumindest vor jeder Anwendung, überprüft werden. Kontrollieren Sie die Folgen (Unterdrückung des Knochenmarks, einschließlich schwerer Infektionen, Blutungen und symptomatischer Anämie).

Da die Anzahl der Blutzellen nach Absetzen der Behandlung weiter sinken kann, muss diese vorübergehend unterbrochen werden, sobald die ersten Anzeichen einer abnorm starken Senkung der Anzahl der Leukozyten oder Thrombozyten auftreten.

Alkeran sollte bei Patienten, die kürzlich mit Strahlentherapie oder Chemotherapie behandelt wurden, mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko auf eine erhöhte Knochenmarktoxizität besteht.

##### Niereninsuffizienz

Die renale Elimination kann bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz und mit einer Myelosuppression aufgrund einer Niereninsuffizienz verringert sein. Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung). Diese Patienten müssen streng überwacht werden.

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

#### Mutagenität

Chromosomenanomalien wurden bei Patienten beobachtet, die Melphalan erhalten hatten.

#### Karzinogenität (Sekundärkrebs)

- Berichte geben an, dass Melphalan wie andere Alkylanzien Leukämie verursacht.
- Nach einer Melphalanbehandlung von Krankheiten wie Amyloidose, malignes Melanom, multiples Myelom, Makroglobulinämie, Kälteagglutinationssyndrom und Ovarialkarzinom wurde über eine akute Leukämie berichtet.
- Eine komparative Studie an Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom, die alkylierende Substanzen erhalten haben, und Patientinnen, die diese Substanzen nicht erhalten haben, hat gezeigt, dass die Anwendung von alkylierenden Substanzen, darunter Melphalan, die Inzidenz akuter Leukämie signifikant erhöht.
- *Vor Beginn der Behandlung sollte das leukämogene Risiko (AML und MDS) gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden, insbesondere wenn die Anwendung von Melphalan in Kombinationstherapie mit Thalidomid oder Lenalidomid plus Prednison erwogen wird, da gezeigt wurde, dass diese Kombinationen das Risiko auf Leukämogenität erhöhen. Vor, während und nach der Behandlung muss der Arzt den Patienten daher immer mit den üblichen Maßnahmen untersuchen, um den Krebs frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls die Behandlung einzuleiten.*

#### Solide Tumoren

Die Verwendung von Alkylanzien wurde mit der Entwicklung eines zweiten Primärtumors (TPT) in Verbindung gebracht. Insbesondere Behandlungen auf der Basis von Lenalidomid nach oder in Kombinationstherapie mit Melphalan und, in geringerem Umfang, Behandlungen auf der Basis von Thalidomid nach oder in Kombination mit Melphalan wurden bei Patienten, bei denen kürzlich die Diagnose Multiples Myelom gestellt wurde, mit einem erhöhten Risiko auf solide TPT in Verbindung gebracht.

Die Merkmale des Patienten (z. B. Alter, ethnische Zugehörigkeit), die Hauptindikation und die Umweltrisikofaktoren (z. B. Rauchen) müssen vor der Anwendung von Melphalan bewertet werden.

#### Kontrazeption

Aufgrund des erhöhten Risikos einer venösen Thromboembolie bei Patientinnen, die mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid plus Prednison oder mit Thalidomid plus Prednison oder mit Dexamethason behandelt werden, wird die Anwendung einer kombinierten oralen Empfängnisverhütung nicht empfohlen. Eine Patientin, die eine kombinierte orale Empfängnisverhütung anwendet, sollte auf eine andere wirksame und zuverlässige Empfängnisverhütung umsteigen. Das Risiko einer venösen Thromboembolie besteht noch 4 bis 6 Wochen nach dem Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeption.

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

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

#### 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).

### Hilfsstoffe mit bekannter Wirkung von Alkeran Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung:

Dieses Arzneimittel enthält 2 mmol (46 mg) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,3% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 0,0416 mg Alkohol (Ethanol) pro ml. Die Menge in 10 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 11 ml Bier oder 5 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol. Dieses Arzneimittel enthält 604,8 mg Propylenglycol pro ml. Wenn Ihr Baby weniger als 4 Wochen alt ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie ihm dieses Arzneimittel geben, insbesondere, wenn Ihr Baby gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

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

### Ciclosporin

- Die Verschlechterung der Nierenfunktion wurde bei Patienten beschrieben, die vor der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen eine Alkeran-Hochdosisinjektion und anschließend Ciclosporin erhalten hatten, um eine Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion zu verhindern.

### Impfungen mit einem Lebendimpfstoff

- Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff wird bei Personen mit geschwächtem Immunsystem nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### Substanzen, die Platin-Cisplatin enthalten

- Die Nephrotoxizität von Platinderivaten kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Alkeran führen, wodurch die Toxizität von Alkeran erhöht wird.

### Nahrungsmittel

- Nahrungsaufnahme kann die Bioverfügbarkeit von Melphalan verringern. Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass sie Melphalantabletten auf nüchternen Magen einnehmen müssen.

### Kinder und Jugendliche

#### Nalidixinsäure

- Die intravenöse Verabreichung von hoch dosiertem Melphalan und Nalidixinsäure an Kinder kann zu einer tödlichen hämorrhagischen Enterokolitis führen.

#### Busulfan

- In der pädiatrischen Population wurde für das Therapieschema Busulfan/Melphalan gemeldet, dass die Verabreichung von Melphalan weniger als 24 Stunden nach der letzten oralen Verabreichung von Busulfan das Auftreten von Toxizitäten beeinflussen kann.

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

### Schwangerschaft

Reproduktionsstudien im Tierversuch weisen darauf hin, dass Melphalan in Dosen, die den therapeutischen Dosen entsprechen, toxisch für den Embryo und teratogen ist (siehe Abschnitt 5.3).

Die Teratogenität von Alkeran wurde nicht untersucht. Aufgrund seiner mutagenen Eigenschaften und seiner strukturellen Ähnlichkeit mit bekannten teratogenen Produkten wird angenommen, dass Melphalan angeborene Missbildungen bei Nachkommen von mit Alkeran behandelten Patienten verursachen kann.

Wie bei jeder Chemotherapie werden angemessene Vorsichtsmaßnahmen zur Empfängnisverhütung getroffen, wenn einer der beiden Partner mit Alkeran behandelt wird.

Die Anwendung von Alkeran während der Schwangerschaft muss nach Möglichkeit vermieden werden, insbesondere während des ersten Trimesters. Selbstverständlich muss das potenzielle Risiko für den Fötus stets gegen den möglichen Nutzen für die Mutter abgewogen werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Melphalan in die Muttermilch übergeht. Stillenden Müttern, die mit Alkeran behandelt werden, muss vom Stillen abgeraten werden.

#### Fertilität

Bei Mäusen beeinflusst Melphalan in Dosen, die den klinischen Dosen entsprechen, die Fertilität sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen (siehe Abschnitt 5.3).

Bei prämenopausalen Patientinnen bewirkt Alkeran eine Unterdrückung der ovariellen Funktion, was bei einer signifikanten Anzahl von Patientinnen zu Amenorrhö führt.

Tierversuche haben eine schädliche Wirkung auf die Spermatogenese gezeigt. Es ist daher möglich, dass Alkeran bei männlichen Patienten vorübergehende oder dauerhafte Sterilität verursacht.

Es wird empfohlen, dass Männer unter einer Melphalan Behandlung sich vor der Behandlung über eine Aufbewahrung der Spermien beraten lassen, wegen des Risikos einer irreversiblen Unfruchtbarkeit infolge der Alkeran-Therapie (siehe Abschnitt 4.4).

#### Gebärfähige Frauen / Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

Männliche Patienten sollten wirksame und zuverlässige Empfängnisverhütungsmethoden während der Behandlung und für einen Zeitraum von drei 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).

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

Es gibt keine moderne klinische Dokumentation zur Bestimmung der Häufigkeit von Nebenwirkungen dieses Produkts. Das Auftreten von Nebenwirkungen kann abhängig von der Indikation und der verabreichten Dosis sowie in Kombination mit anderen Behandlungen variieren.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind: Knochenmarkdepression mit daraus resultierender Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie, gastrointestinale Störungen, Alopezie (unter Hochdosistherapie), Muskelatrophie, Muskelfibrose, Myalgie, erhöhter CPK-Blutspiegel, ein subjektives und vorübergehendes Gefühl von Wärme und/oder Kribbeln (nur unter Alkeran zur Perfusion).

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) einschließlich Einzelfälle, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
-------------------	------------	----------------

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Sekundäre akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt
	Selten	Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen <sup>1</sup> (siehe „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Selten	Fälle von interstitieller Pneumonie und Lungenfibrose wurden gemeldet; es gab auch Berichte über tödliche Lungenfibrose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <sup>2</sup>	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall; Stomatitis unter Hochdosistherapie
	Selten	Stomatitis bei herkömmlichen Dosen
	Nicht bekannt	Mundgeschwüre
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Lebererkrankungen, die von abnormen Leberfunktionstests bis zu klinischen Manifestationen wie Hepatitis und Gelbsucht variieren; nach der Hochdosistherapie wurde über venöse Verschlusskrankheiten berichtet <sup>3</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie unter Hochdosistherapie
	Häufig	Alopezie in herkömmlichen Dosen
	Selten	Makulopapulöse Eruptionen und Pruritus (siehe „Erkrankungen des Immunsystems“)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen <sup>4</sup>	Sehr häufig	Muskelatrophie, Muskelfibrose, Myalgie, Anstieg der CPK-Blutwerte.
	Häufig	Kompartmentsyndrom
	Nicht bekannt	Muskelnekrose, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Bei Myelom-Patienten mit einer Niereninsuffizienz wurde ein vorübergehender Anstieg des Blutharnstoffspiegels zu Beginn der Behandlung mit Alkeran beobachtet
	Nicht bekannt	Akute Nierenschädigung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse <sup>5</sup>	Nicht bekannt	Azoospermie und Amenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Subjektives und vorübergehendes Gefühl von Wärme und/oder Kribbeln <sup>3</sup>
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie <sup>6</sup>

1. Allergische Reaktionen wie Urtikaria, Ödeme, Hautausschlag und anaphylaktischer Schock wurden nach der Anfangsdosis oder späteren Dosen, insbesondere nach einer intravenösen Verabreichung, gemeldet. In seltenen Fällen wurde in Kombination mit diesen Ereignissen auch über einen Herzstillstand berichtet.
2. Alkeran Tabletten: Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen treten bei etwa 30 % der mit Alkeran behandelten Patienten auf.  
Alkeran Injektion: Das Auftreten von Durchfall, Erbrechen und Stomatitis zeigt die Dosisgrenze bei Patienten an, die hoch dosiertes Alkeran I.V. in Kombination mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation erhalten. Eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid würde die Schwere von Magen-Darm-Störungen unter einer Melphalan-Hochdosistherapie verringern (siehe vorhandene Literatur).
3. Nur mit Alkeran zur Infusion
4. Nur mit Alkeran zur Infusion nach Verabreichung einer regionalen Extremitätenperfusion.

- 3./5. Bei Alkeran wurde über eine reversible und irreversible Unfruchtbarkeit berichtet, die mit der Dosierung und Dauer der Behandlung zusammenhängen können. Die Gesamtdosis, für die kein Fruchtbarkeitsrisiko besteht, wurde nicht ermittelt. Da häufig eine Kombinationstherapie angewendet wird, ist es schwer vorherzusagen, inwieweit die Hoden- oder Eierstockfunktion beeinträchtigt ist.
6. Symptome/Anzeichen, die mit einem thromboembolischen Ereignis verbunden sind, insbesondere, wenn Alkeran in einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid plus Prednison oder mit Thalidomid plus Prednison oder mit Dexamethason verabreicht wird.

#### 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 anzuzeigen über:

#### **Belgien**

Föderale Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Abteilung Vigilanz :

Website: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

E-Mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxemburg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg

Website : [www.guichet.lu/pharmakovigilanz](http://www.guichet.lu/pharmakovigilanz)

### **4.9 Überdosierung**

#### Anzeichen und Symptome

Alkeran Tabletten:

Die wahrscheinlichsten Symptome einer akuten oralen Überdosierung sind Magen-Darm-Beschwerden, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Alkeran Injektion:

Die unmittelbaren Auswirkungen einer akuten intravenösen Überdosierung sind Übelkeit und Erbrechen. Nach Überdosierung wurden eine Schädigung der Magen-Darm-Schleimhaut und Durchfall, manchmal mit Blutungen, gemeldet.

Der wichtigste Effekt nach Verabreichung von Alkeran Tabletten oder Alkeran Injektionen ist eine Knochenmarkdepression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt. Es wurde ein irreversibles Knochenmarkversagen beobachtet.

#### Behandlung

Bei Bedarf müssen allgemeine unterstützende Maßnahmen mit Blut- und Thrombozytentransfusionen getroffen werden.

Krankenhausaufenthalt, Prophylaxe mit Antiinfektiva und Verwendung von hämatologischen Wachstumsfaktoren sollten in Betracht gezogen werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Das Blutbild muss nach einer Überdosierung mindestens 4 Wochen lang streng überwacht werden, bis Anzeichen einer Remission erkennbar werden.

Melphalan scheint durch Hämodialyse nicht eliminiert zu werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastika und Immunmodulatoren, Antineoplastika, Alkylans, Stickstofflost-Derivat, ATC-Code: L01AA03.

#### Wirkmechanismus

Melphalan ist ein bifunktionelles Alkykans.

Die Bildung von Carboniumzwischenstufen durch jede der beiden 2-Chlorethylgruppen führt zur Alkylierung durch kovalente Bindung mit dem Stickstoff in Position 7 des Guanins der DNA. Durch die Quervernetzung von zwei DNA-Strängen wird die Zellreplikation verhindert.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Drei Hauptmechanismen der Chemoresistenz können als Reaktion auf die Behandlung mit Alkylanzien, einschließlich Melphalan, auftreten: Verringerung des Arzneimittelzugangs zu den Tumorzellen, Inaktivierung des Arzneimittels und Stimulierung der DNA-Reparaturmechanismen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Melphalan, allein oder in Kombinationstherapie, wurde als Behandlungsstandard für Patienten mit einem multiplen Myelom angesehen, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kamen.

In der Vergangenheit wurde Melphalan zur Behandlung eines fortgeschrittenen Eierstock- und Brustkarzinoms als Monotherapie oder Kombinationstherapie eingesetzt. Im Laufe der Zeit sind neue Behandlungen entstanden, die für diese Patientenpopulation bevorzugt wurden. Melphalan wird jedoch in bestimmten klinischen Situationen und in bestimmten Regionen weiterhin angewendet. Im untersuchten klinischen Standarddosissbereich weist Melphalan ein klinisch günstiges akutes Toxizitätsprofil auf, das hauptsächlich durch eine Myelosuppression und deren Komplikationen (wie Infektionen), Mukositis und gastrointestinale Effekte (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) gekennzeichnet ist. Eine längere Exposition führt zu einer arzneimittelbedingten Leukämie. Um das richtige Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bestimmen, sollten die langfristigen Prognosen der Patientin sowie die Verfügbarkeit neuer wirksamer Therapien zur Behandlung von wiederkehrendem Eierstockkrebs berücksichtigt werden.

Beim Brustkrebs ist Knochenmarkinsuffizienz die wichtigste mit Melphalan verbundene Toxizität, die zu Leukopenie und Thrombozytopenie führen kann. Es ist wichtig, dass die hämatologischen Parameter der Patienten während der Behandlung überprüft werden. Melphalan ist auch als ein potenzielles Leukämogen bekannt.

Melphalan ist in Behandlungsgruppen in randomisierten globalen und regionalen Phase-II- oder -III-Studien der Arbeitsgruppe Onkologie bei Kindern und Erwachsenen mit Hochrisikoneuroblastom aufgenommen. Die Behandlung mit hoch dosiertem Melphalan in Kombinationstherapie mit einer Ganzkörperbestrahlung und einer autologen Stammzelltransplantation ist mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden. Eine behandlungsbedingte Myelosuppression tritt bei allen Patienten auf und die Dauer einer Neutropenie des 4. Grades kann verlängert sein. Es gibt eine hohe Inzidenz von Sepsis, die zum behandlungsbedingten Tod führen kann, und von Blutungen. Die gastrointestinale Toxizität ist beträchtlich; bei den meisten Patienten tritt eine schwere behandlungsbedingte Mukositis auf. Forscher haben mit diesem Verfahren eine VOD (venöse Verschlusskrankheit) gemeldet. Pädiatrische Krebszentren, die diese Behandlung durchführen, können diese Toxizität kontrollieren.

Melphalan ist derzeit in Behandlungsgruppen in randomisierten globalen und regionalen Phase-II- oder -III-Studien der Arbeitsgruppe Onkologie mit Hilfe einer isolierten Extremitätenperfusion in Behandlungsgruppen mit lokalisierten malignen Melanomen oder Weichteilsarkomen aufgenommen.

Eine randomisierte prospektive Studie mit Alkeran-Hochdosisinjektionstherapie im Vergleich zum Absetzen von jeder Behandlung zeigte einen signifikanten Anstieg des krankheitsfreien Überlebens.

## Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Alkeran Tabletten

Die Resorption von oralem Melphalan ist in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des Produkts im Plasma und bis zum Plasmapeak sehr unterschiedlich.

In Studien über die Bioverfügbarkeit von Melphalan lag die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit zwischen 56 und 85 %.

Die intravenöse Verabreichung kann verwendet werden, um Absorptionsschwankungen zu vermeiden, die mit einer myeloablativen Behandlung verbunden sind.

In einer Studie mit 18 Patienten, die 0,2 bis 0,25 mg Melphalan/kg Körpergewicht oral erhielten, wurde eine maximale Plasmakonzentration (zwischen 87 und 350 ng/ml) nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht.

Die orale Verabreichung von Alkeran unmittelbar nach der Mahlzeit verlängert die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration und verringert die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve zwischen 39 und 54 %.

### Verteilung

Melphalan bindet mäßig an Plasmaproteine. Der Bindungsprozentsatz von Plasmaproteinen beträgt 69 % bis 78 %. Es wurde gezeigt, dass die Proteinbindung während der Behandlung mit Standarddosen innerhalb des Bereichs der gewöhnlich erreichten Plasmakonzentrationen linear ist, dass sie bei einer Hochdosistherapie jedoch von den Plasmakonzentrationswerten abhängen kann. Serumalbumin ist das wichtigste Bindungsprotein und macht etwa 55 bis 60 % der Proteinbindung aus. 20 % binden am sauren Alpha-1-Glykoprotein. Dazu zeigten Studien über die Melphalanbindung, dass aufgrund der Alkylierungsreaktion mit Plasmaproteinen ein irreversibles Element vorhanden ist.

Nach Verabreichung einer Infusion mit einer Dosis von 5 bis 23 mg/m<sup>2</sup> (ungefähr 0,1 bis 0,6 mg/kg) über 2 Minuten bei 10 Patienten mit einem Eierstockkarzinom und einem multiplen Myelom waren die mittleren Verteilungsvolumina im Steady-State und im zentralen Kompartiment 29,1 ± 13,6 Liter bzw. 12,2 ± 6,5 Liter.

Bei 28 Patienten mit unterschiedlichen Malignitäten, denen Dosen zwischen 70 und 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche über eine zwei- bis zwanzigminütige Infusion verabreicht wurden, betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State und im zentralen Kompartiment 40,2 ± 18,3 Liter bzw. 18,2 ± 11,7 Liter.

Nach einer hyperthermischen (39 °C) Perfusion der unteren Extremität mit Melphalan in einer Dosis von 1,75 mg/kg Körpergewicht wurden bei 11 Patienten mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom mittlere Verteilungsvolumina im Steady-State und im zentralen Kompartiment von 2,87 ± 0,8 Liter bzw. 1,01 ± 0,28 Liter registriert.

Melphalan überwindet die Blut-Hirn-Schranke in einem begrenzten Umfang. Verschiedene Forscher konnten keine messbare Menge des Arzneimittels in Proben von Liquor cerebrospinalis finden. Eine einzelne Studie bei Kindern unter Hochdosistherapie zeigte geringe Konzentrationen (~ 10 % der Plasmakonzentration).

### Biotransformation

In-vivo- und In-vitro-Angaben weisen darauf hin, dass der spontane Abbau und nicht ein enzymatischer Metabolismus die Hauptdeterminante für die Halbwertszeit des Arzneimittels beim Menschen ist.

Die Metaboliten Monohydroxymelphalan und Dihydroxymelphalan sind inaktiv.

### Elimination

#### Alkeran Tabletten:

Bei 13 Patienten, die Melphalan oral in einer Dosis von 0,6 mg/kg Körpergewicht erhielten, betrug die mittlere terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit  $90 \pm 57$  Minuten, und 11 % des Arzneimittels wurden im 24-Stunden-Harn nachgewiesen.

Bei 18 Patienten, die oral 0,2 bis 0,25 mg/kg Körpergewicht Melphalan erhielten, betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit  $1,12 \pm 0,15$  Stunden.

#### Alkeran vor Perfusion:

Bei 8 Patienten nach einer Direktinjektion von 0,5 bis 0,6 mg/kg betrug die anfängliche und die terminale Halbwertszeit  $7,7 \pm 3,3$  Minuten bzw.  $108 \pm 20,8$  Minuten. Nach einer Injektion wurden Monohydroxymelphalan und Dihydroxymelphalan im Plasma mit Spitzenwerten nach ca. 60 bzw. 105 Minuten gefunden. Die Halbwertszeit nach In-vitro-Inkubation von Serum mit Melphalan bei 37 °C betrug  $126 \pm 6$  Minuten. Dies deutet darauf hin, dass ein spontaner Abbau anstelle einer enzymatischen Metabolisierung der Hauptfaktor für die Halbwertszeit des Produkts beim Menschen ist.

Nach Verabreichung einer zweiminütigen Infusion mit Dosen im Bereich von 5 bis 23 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (ungefähr 0,1 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht) an 10 Patienten mit Eierstockkarzinom oder einem multiplen Myelom betrug die anfängliche bzw. terminale Halbwertszeit  $8,1 \pm 6,6$  Minuten bzw.  $76,9 \pm 40,7$  Minuten. Die durchschnittliche Elimination betrug  $342,7 \pm 96,8$  ml/Minute.

Bei 15 Kindern und 11 Erwachsenen mit einer erhöhten Diurese, die Alkeran als Hochdosisinjektion (140 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) intravenös erhielten, betrug die mittlere anfänglich und terminale Halbwertszeit  $6,5 \pm 3,6$  Minuten bzw.  $41,4 \pm 16,5$  Minuten. Bei 28 Patienten mit verschiedenen bösartigen Erkrankungen, die Dosen von 70 bis 200 mg/m<sup>2</sup> in einer Infusion von 2 bis 20 Minuten erhielten, betrug die mittlere anfängliche und terminale Halbwertszeit  $8,8 \pm 6,6$  Minuten bzw.  $73,1 \pm 45,9$  Minuten. Die durchschnittliche Elimination betrug  $564,6 \pm 159,1$  ml/Minute.

Nach einer hyperthermischen (39°C) Perfusion der unteren Extremität von 1,75 mg Melphalan pro kg Körpergewicht bei 11 Patienten mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom betrug die mittlere anfängliche bzw. terminale Halbwertszeit  $3,6 \pm 1,5$  Minuten bzw.  $46,5 \pm 17,2$  Minuten. Die durchschnittliche Elimination betrug  $55,0 \pm 9,4$  ml/Minute.

### Besondere Patientengruppen

#### *Niereninsuffizienz*

Die Elimination von Melphalan kann bei Niereninsuffizienz reduziert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Ältere Patienten*

Es wurde keinerlei Zusammenhang zwischen dem Alter und der Elimination von Melphalan oder der terminalen Eliminationshalbwertszeit von Melphalan festgestellt (siehe Abschnitt 4.2).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Alkeran ist bei Tieren mutagen.

Genotoxizität: Melphalan ist in vitro und in vivo genotoxisch.

Kanzerogenität: Melphalan ist im Tierversuch in Dosen kanzerogen, die als den therapeutischen Dosen entsprechend betrachtet werden.

Reproduktionstoxizität: Bei Mäusen beeinflusst Melphalan in Dosen, die den klinischen Dosen entsprechen, die Fertilität sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen. Bei Männchen werden Chromosomenabweichungen in den Spermazellen festgestellt, bei Weibchen eine signifikante Senkung der Fertilität. Reproduktionsstudien im Tierversuch weisen darauf hin, dass Melphalan in Dosen, die den therapeutischen Dosen entsprechen, toxisch für den Embryo und teratogen ist. Abweichungen

wurden an den folgenden Organen der exponierten Jungtiere beobachtet: Gehirn (unzureichende Entwicklung, Missbildung, Meningozele und Enzephalozele), Augen (Anophthalmie und Mikrophthalmie), Knochen (Verkürzung von Unterkieferknochen und Schwanz) sowie eine Hepatozele.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Alkeran Tabletten:

Kern:

Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
Kolloidales Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

Tablettenfilm:

Opadry® White YS-1-18097-A: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400

Alkeran Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Pulver:

Salzsäure  
Povidon K12

Lösungsmittel:

Natriumcitrat  
Propylenglycol  
Ethanol 96 %  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Alkeran Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Alkeran ist in Infusionslösungen instabil. Alkeran darf nur mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) gemischt werden. Alkeran darf nicht mit glukosehaltigen Infusionslösungen gemischt werden.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Alkeran Tabletten

Keine Inkompatibilität bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Alkeran Tabletten: 3 Jahre.

Alkeran Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: 3 Jahre.

Nach der Zubereitung muss die gebrauchsfertige Infusionslösung sofort verwendet werden. Alle ungebrauchten Mengen sind zu verwerfen. Die gebrauchsfertige Infusionslösung darf nicht gekühlt werden, da die Kühlung einen Niederschlag verursachen würde.

Bei einer weiteren Verdünnung in der Infusionslösung weist Melphalan Injektion eine verringerte Stabilität auf. Die Abbaurate nimmt mit steigender Temperatur schnell zu. Falls die Verabreichung bei einer Raumtemperatur von 25 °C erfolgt, darf der totale Zeitraum von der Zubereitung der Injektionslösung bis zum Ende der Infusion nicht länger als 1,5 Stunden dauern. Im Falle einer sichtbaren Trübung oder Auskristallisation in einer rekonstituierten oder verdünnten Lösung ist das Präparat zu verwerfen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Alkeran Tabletten: Im Kühlschrank lagern (zwischen 2 und 8 °C).

Alkeran Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Nicht über 30 °C lagern und vor Licht schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution / Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alkeran Tabletten:

Flasche mit 25 Tabletten.

Alkeran Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung:

Packung mit 1 Durchstechflasche gefriergetrocknetem Pulver und 1 Ampulle mit 10 ml Lösungsmittel.

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

Alkeran Tabletten: Mit der Handhabung der Tabletten sind keine Risiken verbunden, sofern die äußere Hülle intakt bleibt. Die Tabletten dürfen nicht zerbrochen werden.

Alkeran Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung:

### A. VORSICHTSMASSNAHMEN:

Die Alkeran-Lösung muss von einem Apotheker oder unter Aufsicht eines Apothekers hergestellt werden, der mit den Handhabungstechniken vertraut ist.

Die Alkeran-Lösung muss in einer aseptischen Einheit mit einer Laminarflow-Bank hergestellt werden. Ist ein solches Gerät nicht verfügbar, muss die Lösung in einem dafür eingerichteten Raum in der Nähe der Abteilung oder des Krankenhauses zubereitet werden.

Während der Zubereitung muss das Personal folgende Schutzmaßnahmen ergreifen:

- Einweghandschuhe aus Polyvinylchlorid;
- chirurgische Gesichtsmaske;
- Schutzbrille, die nach Gebrauch sorgfältig mit Wasser gereinigt werden muss;
- Einwegschrürze.

Kontaminierte Oberflächen werden sehr gründlich mit Wasser gereinigt.

Bei Kontakt mit der Haut muss diese gründlich mit Seife gewaschen und mit kaltem Wasser abgespült werden.

Bei Augenkontakt müssen die Augen SOFORT mit Natriumchlorid-Augentropfen gespült werden und ist unverzüglich ein Arzt zu konsultieren. Wenn keine Augentropfen zur Verfügung stehen, sind die Augen reichlich mit Wasser zu spülen.

### B. ZUBEREITUNG:

**Die Rekonstitution muss schnell erfolgen. Bereiten Sie jeweils nur eine Durchstechflasche zu. Das Produkt (Pulver und Lösungsmittel) muss vor der Rekonstitution Raumtemperatur haben, vorzugsweise zwischen 20 °C und 25 °C.**

Bereiten Sie eine Lösung von Alkeran bei Raumtemperatur zu, indem Sie 10 ml des (mitgelieferten) Lösungsmittels zum gefriergetrockneten Pulver geben und **sofort kräftig** schütteln, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Diese Lösung enthält 5 mg Melphalan pro ml und hat einen pH-Wert von ungefähr 6,5. Die Alkeran-Lösung ist nur begrenzt haltbar und muss daher sofort verwendet werden. Diese Lösung darf nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden (Fällung).

Unbenutzte Lösung muss vernichtet werden. Die rekonstituierte Lösung muss farblos, klar und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein.

### **C. ART DER VERABREICHUNG:**

Alkeran wird intravenös verabreicht, außer in den Fällen, in denen eine regionale arterielle Perfusion angezeigt ist. Alkeran muss langsam injiziert werden (über einen seitlichen Zugang zu einer schnellen Infusion). Alkeran kann auch verdünnt in einer Infusion verabreicht werden. Alkeran darf nur mit 0,9 % Natriumchloridlösung verabreicht werden. Alkeran ist mit Dextroselösungen nicht kompatibel.

Alkeran ist instabil in Infusionsflüssigkeiten und die Abbaurate steigt in Abhängigkeit von der Temperatur. Bei 25 °C dürfen zwischen Zubereitung und Verabreichung nicht mehr als 1,5 Stunden vergehen. Bei einer sichtbarer Kristallisation oder Trübung in der rekonstituierten Ampulle oder in der verdünnten Lösung muss die Alkeran-Lösung verworfen werden.

Ein Extravasat von Alkeran ist zu vermeiden. Wenn sich eine direkte intravenöse Verabreichung als schwierig erweist, sollte die Verwendung eines Zentralvenenkatheters in Betracht gezogen werden. Die Alkeran-Hochdosistherapie wird mit oder ohne autologe Knochenmarktransplantation über einen Zentralkatheter empfohlen.

Zur Verabreichung über regionale arterielle Perfusion konsultieren Sie bitte die Literatur.

### **D. ENTSORGUNG:**

Die verbleibende Alkeran-Lösung muss mit einer großen Menge Wasser über das Abflusssystem weggespült werden.

Spitze Gegenstände wie Nadeln, Spritzen, Abgabesysteme und Ampullen müssen in harten Behältern mit einem Warnschild aufbewahrt werden. Das für die Entsorgung verantwortliche Personal muss über die zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen informiert sein.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Aspen Pharma Trading Limited,  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24,  
Irland.

Hersteller:

Alkeran Tabletten:  
Excella GmbH  
Nürnberger Straße 12  
90537 Feucht  
Deutschland

Alkeran Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung:  
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.,  
Strada Provinciale Asolana 90,  
43056 San Polo di Torrile (Parma),  
Italien.

Cenexi - Laboratories Thissen S.A.,  
Rue de la Papyree 2-4-6,

Braine-l'Alleud, 1420,  
Belgien.

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Bezeichnung	Belgien	Luxemburg
ALKERAN 2 mg Filmtabletten	BE058353	1998064496 - 0003050
ALKERAN 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung	BE164561	1996040269 - 0220231

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

Bezeichnung	Belgien	Luxemburg
ALKERAN 2 mg Filmtabletten	26 Januar 1965	26 Januar 1965
ALKERAN 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung	01 Mai 1965	01 Mai 1965

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

Bezeichnung	Belgien	Luxemburg
ALKERAN 2 mg Filmtabletten		
ALKERAN 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung		

#### 10. STAND DER INFORMATION

	Belgien	Luxemburg
Datum der letzten Genehmigung:	12/2024	