

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alkeran® 50 mg i.v.,  
Trockensubstanz und Lösungsmittel zur  
Herstellung einer Injektionslösung oder In-  
fusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit Trockensubstanz  
enthält 50 mg Melphalan als Melphalanhy-  
drochlorid.

Sonstige Bestandteile:  
Ethanol,  
Propylenglycol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen  
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Trockensubstanz und Lösungsmittel zur  
Herstellung einer Injektionslösung oder In-  
fusionslösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Multiples Myelom (Plasmozytom).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Melphalan ist eine zytotoxische Substanz  
und sollte deshalb nur von einem in der  
Onkologie erfahrenen Arzt eingesetzt wer-  
den.

Da Melphalan myelosuppressiv wirkt, ist es  
erforderlich, während der Therapie häufig  
Kontrollen des Blutbildes durchzuführen.  
Gegebenenfalls ist die Verabreichung zu  
unterbrechen oder die Dosis anzupassen.  
Die Anwendung von Melphalan darf nur  
unter sorgfältiger hämatologischer Kontrolle  
erfolgen. Bei einem ungewöhnlich starken  
Abfall der Leukozyten- oder Thrombozyten-  
werte sollte die Behandlung vorübergehend  
unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Multiples Myelom (Plasmozytom)

##### Konventionelle Dosierung

Melphalan wird in nachfolgenden Therapie-  
schemata angewendet:

**MP-Schema:** In Kombination mit Predni-  
solon beträgt die Melphalan-Dosis 15 mg/m<sup>2</sup>  
Körperoberfläche als i.v.-Bolus am Tag 1  
eines 4 bis 6-wöchigen Behandlungszy-  
klus.

Empfehlungen zur Dosisanpassung bei  
Myelosuppression:

Leukozyten/ mm <sup>3</sup>	Thrombozyten/ mm <sup>3</sup>	% der Volldosis
≥ 4000	≥ 100.000	100
≥ 3000	≥ 75.000	75
≥ 2000	≥ 50.000	50
< 2000	< 50.000	0

**VBAMDex-Schema:** In der Kombination mit  
Vincristin, BCNU, Doxorubicin und Dexa-  
methason wird Melphalan in einer Dosie-  
rung von 7 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als  
i.v.-Bolus an den Tagen 1, 15, 29, 43 eines  
8-wöchigen Behandlungszyklus verabreicht.

**VCMBP (M2-Protokoll):** In der Kombination  
mit Vincristin, Cyclophosphamid, Carmustin  
und Prednison wird Melphalan in einer Do-  
sierung von 0,25 mg/kg Körpergewicht als  
i.v.-Bolus an den Tagen 1 bis 4 eines 5 bis  
6-wöchigen Behandlungszyklus verabreicht.

Für die Polychemotherapie (VBAMDex-  
Schema, VCMBP [M2-Protokoll]) wird be-  
züglich der Empfehlungen zur Dosisanpas-  
sung bei Myelosuppression auf die Fach-  
literatur verwiesen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung an-  
sprechen, wird die Chemotherapie bis zum  
Erreichen einer maximalen Remission durch-  
geführt und anschließend mit 2 bis 4 Zyklen  
zur Konsolidierung fortgeführt.

#### Hochdosis-Therapie

Wegen der mit diesen hohen Melphalan-  
Dosen einhergehenden schweren Myelo-  
suppression sollte diese Behandlungsform  
nur spezialisierten Zentren mit angemesse-  
ner Ausrüstung vorbehalten bleiben und  
nur von hiermit erfahrenen Ärzten durch-  
geführt werden.

Vor einer Hochdosis-Therapie mit Melphalan  
sollte sichergestellt sein, dass der Allge-  
meinzustand und die Organfunktion des  
Patienten ausreichend sind. Bei der Hoch-  
dosis-Therapie sollten eine medikamentöse  
Infektionsprophylaxe und die Gabe von  
Blutprodukten in Betracht gezogen werden.

Im Allgemeinen werden intravenöse Dosen  
von 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche  
(entspricht ca. 2,5 bis 5,0 mg/kg Körper-  
gewicht) appliziert. Eine autologe Knochen-  
marktransplantation wird bei Dosen von  
über 140 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche erfor-  
derlich.

#### Kinder

Zur Anwendung bei Kindern liegen keine  
ausreichenden Erfahrungen vor. Dosierungs-  
empfehlungen können nicht gegeben wer-  
den.

#### Ältere Patienten

Melphalan wird häufig mit konventioneller  
Dosierung bei älteren Patienten eingesetzt.  
Spezifische Daten mit dieser Altersgruppe  
liegen jedoch nicht vor. Eine Hochdosis-  
therapie sollte bei Patienten über 70 Jahre  
nicht mit der maximalen Melphalan-Dosis  
von 200 mg/m<sup>2</sup> durchgeführt werden, da  
bei dieser Dosierung eine unakzeptabel  
hohe Mortalität beobachtet wurde. Bevor  
eine Therapie mit hohen intravenösen  
Melphalan-Dosen begonnen wird, sollte ein  
angemessener Allgemeinzustand und eine  
ausreichende Organfunktion der Patienten  
sichergestellt sein.

#### Dosierung bei Niereninsuffizienz

Die Clearance ist bei eingeschränkter Nie-  
renfunktion verringert.

Bei konventioneller intravenöser Dosierung  
muss die anfängliche Dosis um 50 % ver-  
ringert werden. Im Weiteren sollte die Fest-  
legung der individuellen Dosis aufgrund des  
2 bis 3 Wochen nach Therapiebeginn zu  
beobachtenden Nadirs der Leukozyten und  
Thrombozyten erfolgen.

Bei hohen intravenösen Dosen (100 bis  
200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) ist die Not-  
wendigkeit für eine Dosisreduktion abhän-

gig vom Ausmaß der Niereninsuffizienz und  
von therapeutischen Erfordernissen, außer-  
dem davon, ob autologe Knochenmark-  
stammzellen reinfundiert werden. Als An-  
haltspunkt kann für eine mäßige bis schwere  
Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance 30  
bis 50 ml/min, entspricht in etwa Inulin-  
Clearance = glomeruläre Filtrationsrate) eine  
Dosisverringerung von 50 % als üblich  
angesehen werden. Eine ausreichende  
Hydratation und eine forcierte Diurese sind  
ebenfalls notwendig. Bei einer noch stärkeren  
Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance  
< 30 ml/min) wird die Behandlung mit ho-  
hen Melphalan-Dosen nicht empfohlen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-  
funktion können unter der Melphalan-The-  
rapie die Blutharnstoffwerte vorübergehend  
anstiegen und möglicherweise eine Kno-  
chenmarkdepression bewirken. Deshalb  
sollten bei diesen Patienten die Blutharn-  
stoffspiegel sorgfältig überwacht werden.

#### Art der Anwendung

Alkeran 50 mg i.v. soll nur intravenös ver-  
abreicht werden.

Eine Extravasation ist unbedingt zu vermei-  
den, da sonst lokale Gewebeschäden auf-  
treten können. Es sollte daher nicht direkt  
in eine periphere Vene injiziert werden. Es  
wird empfohlen, das rekonstituierte Kon-  
zentrat zur Herstellung einer Injektionslö-  
sung oder Infusionslösung langsam in eine  
schnelllaufende Infusionslösung direkt zu  
injizieren. Falls dies nicht möglich ist, kann  
das Konzentrat zur Herstellung einer Injek-  
tionslösung oder Infusionslösung auch in  
einem Infusionsbeutel verdünnt werden.  
Bei schwierigem peripherem venösem Zu-  
gang sollte über einen zentralen venösen  
Katheter appliziert werden.

Bei der Hochdosis-Therapie mit oder ohne  
autologer Knochenmarktransplantation wird  
empfohlen, Alkeran 50 mg i.v. über einen  
zentralen venösen Zugang zu verabreichen.

Details zur Perfusionstechnik sind in der  
wissenschaftlichen Literatur beschrieben.

Alkeran 50 mg i.v. sollte nur zusammen mit  
Natriumchlorid-Infusionslösungen 0,9 % m/V  
verabreicht werden. Es ist nicht kompatibel  
mit Infusionslösungen, die Dextrose ent-  
halten.

In verdünnten Infusionslösungen hat Mel-  
phalan nur eine begrenzte Haltbarkeit und  
die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt bei  
Temperaturerhöhung rasch zu. Wenn Mel-  
phalan bei Raumtemperatur von ca. 25 °C  
infundiert wird, sollte die gesamte Dauer  
von der Herstellung des Konzentrats zur  
Herstellung einer Injektionslösung oder In-  
fusionslösung bis zur Beendigung der Infusion  
nicht länger als 1,5 Stunden betragen.

Sobald eine sichtbare Trübung oder Kris-  
tallisation im Konzentrat zur Herstellung  
einer Injektionslösung oder Infusionslösung  
oder in der verdünnten Infusionslösung auf-  
tritt, ist die Lösung zu verwerfen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff  
oder einen der sonstigen Bestandteile.

Schwere Knochenmarkssuppression (Leukozyten < 2000/mm<sup>3</sup>, Thrombozyten < 50.000/mm<sup>3</sup>).

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

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

Eine Extravasation ist unbedingt zu vermeiden, da sonst lokale Gewebeschäden auftreten können. Es sollte daher nicht direkt in eine periphere Vene injiziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### • Hämatologische Erkrankungen

Da Melphalan 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 Behandlung sollte beim ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Abfalls der Leukozyten- oder Thrombozytenwerte unterbrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.2). Die Blutwerte können auch nach Abbruch der Therapie weiterhin abfallen.

Melphalan soll im Hinblick auf eine erhöhte Knochenmarktoxizität bei kurz vorangegangener Radio- oder Chemotherapie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können unter der Melphalan-Therapie die Blutharnstoffwerte vorübergehend ansteigen und möglicherweise eine Knochenmarkdepression bewirken. Deshalb sollten bei diesen Patienten die Blutharnstoffspiegel sorgfältig überwacht werden.

##### • Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Melphalan-Clearance kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verringert sein. Eine Dosisreduktion kann daher erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2), und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden.

##### • Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Melphalan kann insbesondere bei älteren Patienten nach einer langen Kombinationstherapie und Strahlentherapie Leukämien verursachen.

Vor dem Beginn der Behandlung ist das leukämogene Risiko (AML und MDS) gegen den möglichen therapeutischen Nutzen abzuwägen, wenn der Einsatz von Melphalan in Kombination mit Thalidomid und Prednison in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitt 5.3).

Vor und während der Behandlung müssen deshalb die Ärzte die Patienten sorgfältig im Rahmen der üblichen Messverfahren für die Krebsfrüherkennung untersuchen und bei Bedarf eine Therapie einleiten.

Melphalan wirkt in Tiermodellen erbgutschädigend; bei Patienten, die mit dem Arzneimittel behandelt wurden, wurden Chromosomenaberrationen beobachtet. Männern, die mit Melphalan behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung mit Melphalan und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und wegen der Möglichkeit einer durch die Behandlung hervorgerufenen irreversiblen Unfruchtbarkeit sich vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

##### • Wichtige Informationen zu anderen Bestandteilen, usw.

Das gebrauchsfertige Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung enthält 5 Vol.-% Alkohol (Ethanol).

Das Arzneimittel enthält den Hilfsstoff Propylenglycol. Bei Überempfindlichkeit gegenüber dieser Substanz ist die Anwendung kontraindiziert.

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

Eine Immunisierung immunsupprimierter Patienten mit Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Hohe i.v.-Melphaladosen und Nalidixinsäure haben vereinzelt zu hämorrhagischen Enterokolitiden mit Todesfolge bei Kindern geführt.

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde bei Patienten beobachtet, denen zur Vorbereitung einer Knochenmarktransplantation hochdosiertes Melphalan intravenös verabreicht wurde und die anschließend mit Ciclosporin zur Immunsuppression behandelt wurden.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Wie bei allen Zytostatika-haltigen Chemotherapien müssen entsprechende kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden, wenn einer der Partner Melphalan erhält. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Melphalan wirkt erbgutschädigend und kann die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Melphalan sollte nicht während der Schwangerschaft, besonders nicht während des ersten Trimenons, angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Während der Behandlung mit Melphalan darf nicht gestillt werden.

#### 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

Für Melphalan existiert keine klinische Dokumentation nach heutigen Maßstäben, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen begründen würde. Nebenwirkungen können je nach Indikation, Dosierung sowie in Kombination unterschiedlich häufig auftreten.

Nachfolgend sind Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. 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) einschließlich Einzelfälle, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

##### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

**Häufig:** Akute Leukämien.

Es können akute Leukämien (siehe auch Abschnitt 5.3) nach im Allgemeinen langer Latenzzeit auftreten, besonders bei Patienten im höheren Lebensalter nach längerer Kombinationstherapie und Radiotherapie.

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

**Sehr häufig:** Knochenmarkdepression, die sich als Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie äußert.

**Selten:** Hämolytische Anämie.

Da Melphalan 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. Da die Blutwerte auch nach Abbruch der Therapie weiterhin abfallen können, sollte die Behandlung beim ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Abfalls der Leukozyten- oder Thrombozytenwerte unterbrochen werden.

##### Erkrankungen des Immunsystems

**Selten:** Allergische Reaktionen (siehe auch *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*).

Allergische Reaktionen wie Urtikaria, Ödem, Hautausschläge und anaphylaktischer Schock traten bei der Anfangs- und Folgebehandlung auf, insbesondere bei intravenöser Melphalan-Behandlung. Über Herzstillstand ist in seltenen Fällen im Zusammenhang mit den allergischen Reaktionen berichtet worden.

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

**Selten:** Interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose (darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang).

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

**Sehr häufig:** Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen, Stomatitis bei hoher Dosierung.

**Selten:** Stomatitis bei konventioneller Dosierung.

Bei hohen intravenösen Melphalan-Dosen in Verbindung mit autologer Knochenmarkstransplantation ist die höhere Inzidenz von Diarrhoe, Erbrechen und Stomatitis dosislimitierend. 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).

#### Leber- und Gallenerkrankungen

**Selten:** Leberstörungen von pathologischen Leberfunktionswerten bis hin zu klinischen Manifestationen wie Hepatitis und Ikterus; Lebervenenverschlüsse nach Hochdosis-Therapie.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

**Sehr häufig:** Haarausfall bei hoher Dosierung.

**Häufig:** Haarausfall bei konventioneller Dosierung.

**Selten:** Makulopapuläres Exanthem und Juckreiz (siehe auch *Erkrankungen des Immunsystems*).

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nach parenteraler Verabreichung zur regionalen Perfusion der Extremitäten:

**Sehr häufig:** Muskelatrophie, Muskelfibrose, Myalgie, Anstiege der Kreatininphosphokinase im Blut.

**Häufig:** Kompartimentsyndrom.

**Nicht bekannt:** Muskelnekrose, Rhabdomyolyse.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

**Häufig:** Vorübergehende, deutlich erhöhte Blutharnstoffwerte unter einer Melphalan-Behandlung während der ersten Zyklen bei an multiplem Myelom erkrankten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

**Sehr häufig:** Einschränkung der Ovarialfunktion, die zu Amenorrhoe führen kann.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

**Sehr häufig:** Subjektives und vorübergehendes Wärmegefühl und/oder Kribbeln nach Gabe hoher Dosen Melphalan über einen zentralen venösen Katheter.

### 4.9 Überdosierung

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

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches und immunmodulatorisches Agens, ATC-Code: L01AA03.

Melphalan kann als bifunktionelle, alkylierende Substanz über die Bildung von Carboniumzwischenstufen Guanosinbasen der DNA alkylieren und 2 DNA-Stränge miteinander verknüpfen. Die DNA-Replikation in der Zelle wird hierdurch verhindert.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik intravenös verabreichten Melphalans, sowohl in konventionellen, als auch in hohen Dosen, wird am besten durch ein biexponentielles 2-Compartment-Modell wiedergegeben. Bei 8 Patienten, die eine einzelne Bolus-Dosis von 0,5 bis 0,6 mg/kg erhielten, wurden mittlere initiale und terminale Halbwertszeiten von  $12,6 \pm 8,8$  Minuten bzw.  $86,5 \pm 48,8$  Minuten gemessen.

Maximale Plasmakonzentrationen für die Abbauprodukte Mono- und Dihydroxymelphalan traten nach ca. 60 bzw. 105 Minuten nach der intravenösen Verabreichung von Melphalan auf.

In einer weiteren Untersuchung wurde 10 Patienten mit Ovarialkarzinomen bzw. multiplem Myelom Melphalan in Dosen von 5 bis 23 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (entspricht ca. 0,1 bis 0,6 mg/kg) als intravenöse Infusion über 2 Minuten appliziert. Für die initialen bzw. terminalen Halbwertszeiten aus zusammengefassten Daten wurden  $8,1 \pm 6,6$  Minuten bzw.  $76,9 \pm 40,7$  Minuten ermittelt. Das mittlere Verteilungsvolumen im *Steady State* betrug  $29,1 \pm 13,6$  l und das Volumen des zentralen Kompartiments  $12,2 \pm 6,5$  l. Die mittlere Clearance wurde mit  $342,7 \pm 96,8$  ml/Minute angegeben.

Bei 15 Kindern und 11 Erwachsenen, die intravenös hohe Dosen Melphalan (140 mg/m<sup>2</sup>) bei forcierter Diurese erhielten, wurden mittlere initiale und terminale Halbwertszeiten von  $6,5 \pm 3,6$  Minuten bzw.  $41,4 \pm 16,5$  Minuten gemessen.

In einer weiteren Studie mit hoher Dosierung erhielten 28 Patienten wegen verschiedener maligner Erkrankungen Melphalan-Dosen von 70 bis 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als 2- bis 20-minütige Infusion. Als mittlere initiale bzw. terminale Halbwertszeit wurden  $8,8 \pm 6,6$  bzw.  $73,1 \pm 45,9$  Minuten ermittelt. Das mittlere Volumen für die Verteilung

betrug im *Steady State*  $40,2 \pm 18,3$  l und für das zentrale Kompartiment  $18,2 \pm 11,7$  l. Die mittlere Clearance wurde in dieser Studie mit  $564,6 \pm 159,1$  ml/Minute ermittelt.

Nach hyperthermer (39 °C) Perfusion der unteren Gliedmaßen betrugen die initialen bzw. terminalen Halbwertszeiten  $3,6 \pm 1,5$  Minuten bzw.  $46,5 \pm 17,2$  Minuten. In dieser Untersuchung wurden 11 Patienten mit fortgeschrittenem malignen Melanom mit 1,75 mg/kg Körpergewicht perfundiert. Die Volumina für die Verteilung und das zentrale Kompartiment betrugen  $2,87 \pm 0,8$  l bzw.  $1,01 \pm 0,28$  l, und die mittlere Clearance wurde mit  $55,0 \pm 9,4$  ml/Minute angegeben.

Als Biotransformationsprodukte treten im Plasma das Monohydroxy- und das Dihydroxyderivat des Melphalans auf. Aus einer *In-vitro*-Untersuchung, in der Melphalan bei 37 °C Patientenserum zugesetzt wurde, kann man schlussfolgern, dass spontane Hydrolyse und nicht die enzymatische Metabolisierung entscheidenden Faktor für den Abbau ist.

### Besondere Patientengruppen

**Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:** Die Clearance von Melphalan kann bei Nierenfunktionsstörungen verringert sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Reproduktionstoxizität

Unter der Behandlung mit Melphalan wurde bei Patientinnen in der Prämenopause eine Einschränkung der Ovarialfunktion beobachtet. Bei einer signifikanten Zahl der Fälle trat Amenorrhoe auf. Aus einigen tierexperimentellen Studien kann geschlossen werden, dass Melphalan die Spermatogenese beeinträchtigt. Es ist daher möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten eine vorübergehende oder dauernde Sterilität verursacht.

Untersuchungen zur Teratogenität liegen nicht vor. Jedoch ist aufgrund der mutagenen Wirkung und der strukturellen Ähnlichkeit mit anderen alkylierenden Substanzen mit teratogenem Potential das Risiko von Missbildungen bei Kindern nicht auszuschließen, wenn ein Elternteil mit Melphalan behandelt worden ist.

#### Mutagenität und Kanzerogenität

Melphalan ist mutagen im Tierversuch. Bei mit Melphalan behandelten Patienten wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

Melphalan kann, wie andere alkylierende Substanzen auch, Leukämie hervorrufen. Nach Langzeitanwendung von Melphalan wurden Fälle von akuter Leukämie bei der Behandlung von Amyloid, malignem Melanom, multiplem Myelom, Makroglobulinämie, Kälteagglutinationskrankheit und Ovarialkarzinom beobachtet. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit alkylierenden Substanzen einschließlich Melphalan behandelt wurden, trat im Vergleich zu einer Behandlungsgruppe, die solche Substanzen nicht erhielt, akute Leukämie mit signifikant erhöhter Häufigkeit auf.



## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *Trockensubstanz*

Povidon, Salzsäure.

#### *Lösungsmittel*

Natriumcitrat,  
Ethanol 96 %,  
Propylenglycol und Wasser für Injektions-  
zwecke.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Die Haltbarkeit von Melphalan in Infusionslösungen ist nur begrenzt. Alkeran 50 mg i.v. ist nicht kompatibel mit Dextrose-haltigen Infusionslösungen. Es soll nur mit Natriumchlorid-Infusionslösung 0,9 % verwendet werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Durchstechflasche mit steriler wasserfreier Trockensubstanz und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel [N 1](#).

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

#### *Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung und Entsorgung*

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

- Die Mitarbeiter sind in der Rekonstitution des Medikaments zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuscheiden.
- Das Personal sollte bei der Rekonstitution 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 Alkeran 50 mg i.v. versehentlich in die Augen kommt, ist **sofort** eine Augenpülung 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.

#### *Herstellung des Konzentrats zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung*

Für die sichere Anwendung von Alkeran 50 mg i.v. ist zu beachten, dass das Präparat kein Konservierungsmittel enthält und die Herstellung des Konzentrats zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung und der gebrauchsfertigen Lösung zur Infusion bzw. Perfusion deshalb unter aseptischen Bedingungen möglichst in einem Laminar-Flow-Abzug erfolgen soll.

Es ist wichtig, dass die Trockensubstanz und das Lösungsmittel **vor der Herstellung** der Lösung **Raumtemperatur** aufweisen.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung soll **bei Raumtemperatur** hergestellt werden. Hierzu werden 10 ml des der Packung beige-fügten Lösungsmittels **auf einmal** mit Hilfe einer Injektionsspritze in die Durchstechflasche mit der Trockensubstanz gegeben und **sofort so lange ununterbrochen geschüttelt**, bis die Trockensubstanz vollständig aufgelöst ist.

Das so erhaltene Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung hat einen pH-Wert von ca. 6,5 und enthält in 1 ml 5 mg wasserfreies Melphalan.

Die Lösung hat nur eine begrenzte Haltbarkeit und sollte daher erst unmittelbar vor der Anwendung hergestellt werden. Überschüssige Lösung ist zu verwerfen (siehe Abschnitt Entsorgung). Die rekonstituierte Lösung soll nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden, da hierdurch der Wirkstoff ausfallen kann.

#### *Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung*

Nach Herstellen sofort zu verwenden!

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6101592.00.00

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

21. Januar 2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt