

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 Predniso-
lon beträgt die Melphalan-Dosis 15 mg/m²
Körperoberfläche als i.v.-Bolus am Tag 1
eines 4 bis 6-wöchigen Behandlungszyklus.

Empfehlungen zur Dosisanpassung bei
Myelosuppression:

Leukozyten/ mm ³	Thrombozyten/ mm ³	% der Voll dosis
≥ 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 Dexamethason
wird Melphalan in einer Dosierung
von 7 mg/m² 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
durchgeführt 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 angemessener
Ausrüstung vorbehalten bleiben und nur
von hiermit erfahrenen Ärzten durchgeführt
werden.

Vor einer Hochdosis-Therapie mit Melpha-
lan 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 Blut-
produkten in Betracht gezogen werden.

Im Allgemeinen werden intravenöse Dosen
von 100 bis 200 mg/m² Körperoberfläche
(entspricht ca. 2,5 bis 5,0 mg/kg Körperge-
wicht) appliziert. Eine autologe Knochen-
marktransplantation wird bei Dosen von
über 140 mg/m² Körperoberfläche erforder-
lich.

Kinder

Zur Anwendung bei Kindern liegen keine
ausreichenden Erfahrungen vor. Dosie-
rungsempfehlungen können nicht gegeben
werden.

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/m² durchgeführt werden, da bei die-
ser Dosierung eine unakzeptabel hohe Mor-
talität beobachtet wurde. Bevor eine The-
rapie mit hohen intravenösen Melphalan-
Dosen begonnen wird, sollte ein angemes-
sener Allgemeinzustand und eine ausrei-
chende Organfunktion der Patienten sicher-
gestellt 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/m² Körperoberfläche) ist die Not-
wendigkeit für eine Dosisreduktion abhängig
vom Ausmaß der Niereninsuffizienz und von
therapeutischen Erfordernissen, außerdem

davon, ob autologe Knochenmarkstammzel-
len reinfundiert werden. Als Anhaltspunkt
kann für eine mäßige bis schwere Nieren-
insuffizienz (Creatinin-Clearance 30 bis
50 ml/min, entspricht in etwa Inulin-Clear-
ance = glomeruläre Filtrationsrate) eine
Dosisverringern von 50 % als üblich an-
gesehen werden. Eine ausreichende Hydrata-
tion und eine forcierte Diurese sind eben-
falls 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 Konzentrat
zur Herstellung einer Injektionslösung oder
Infusionslösung langsam in eine schnelllau-
fende Infusionslösung direkt zu injizieren.
Falls dies nicht möglich ist, kann das Kon-
zentrat zur Herstellung einer Injektionslö-
sung oder Infusionslösung auch in einem
Infusionsbeutel verdünnt werden. Bei
schwierigem peripherem venösem Zugang
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 kompa-
tibel mit Infusionslösungen, die Dextrose
enthalten.

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 Her-
stellung einer Injektionslösung oder Infu-
sionslösung bis zur Beendigung der Infu-
sion nicht länger als 1,5 Stunden betragen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
oder einen der sonstigen Bestandteile.

Schwere Knochenmarkssuppression (Leu-
kozyten < 2000/mm³, Thrombozyten
< 50.000/mm³).

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).

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.

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.

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

Melphalan kann, wie andere alkylierende Substanzen auch, Leukämien verursachen. Das Leukämierisiko muss gegen den möglichen therapeutischen Nutzen der Melphalan-Behandlung abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.3).

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.

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.-Melphalaldosen 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 ($\geq 1/10$), 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).

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 Knochenmarksaplasie 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 Knochenmarktransplantation 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 Knochenkrankungen

Nach parenteraler Verabreichung zur regionalen Perfusion der Extremitäten:

Sehr häufig: Muskellatrophie, 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 multiples 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 Carbo-niumzwischenstufen Guanosinbasen der DNA alkylieren und 2DNA-Stränge mitei-

einander 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 Halbwertzeiten 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/m² Körperoberfläche (entspricht ca. 0,1 bis 0,6 mg/kg) als intravenöse Infusion über 2 Minuten appliziert. Für die initialen bzw. terminalen Halbwertzeiten 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/m²) bei forcierter Diurese erhielten, wurden mittlere initiale und terminale Halbwertzeiten 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/m² Körperoberfläche als 2- bis 20-minütige Infusion. Als mittlere initiale bzw. terminale Halbwertzeit 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 betrug die initialen bzw. terminalen Halbwertzeiten $3,6 \pm 1,5$ 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 betragen $2,87 \pm 0,8$ 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, Kältehämagglutinationskrankheit 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 Injektionszwecke.

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 auszuschließen.
- 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 Augenpflung 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 beigefügten Lösungsmittels **auf einmal** mit Hilfe einer Injektionsspritze in die Durchstechfla-

sche 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
12/13 Exchange Place
I.F.S.C
Dublin 1, Ireland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6101592.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21. Januar 2004

10. STAND DER INFORMATION

April 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin