

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alkeran® 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 2 mg Melphalan.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß bis gelblich-weiße, runde, mit einem Filmüberzug versehene, bikonvexe Tabletten. Auf einer Tablettenseite tragen sie die Prägung „GX EH3“, auf der anderen Seite „A“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Multiples Myelom (Plasmozytom), fortgeschrittenes Ovarialkarzinom nach Versagen der Standardtherapie.

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 werden.

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 Thrombozytenwerte sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nach oraler Verabreichung kann die Resorption interindividuell variieren. Um sicherzustellen, dass therapeutisch wirksame Plasmaspiegel erreicht werden, kann es erforderlich sein, die Dosis so lange vorsichtig zu erhöhen, bis eine Myelosuppression auftritt.

Multiples Myelom (Plasmozytom)

Üblicherweise werden 0,25 mg/kg Körpergewicht/Tag Alkeran über 4 Tage in Kombination mit Prednison eingenommen, wobei die Tagesdosen auf mehrere Einnahmen über den Tag verteilt werden. In der Regel werden Melphalan und Prednison intermittierend verabreicht.

Eine ausgedehnte Behandlung über 1 Jahr hinaus scheint bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, nicht zu weiteren Verbesserungen zu führen.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

Als übliche Dosierung werden 0,2 mg/kg Körpergewicht/Tag über 5 Tage eingenommen. Diese Behandlung wird alle 4 bis 8 Wochen wiederholt oder sobald sich die Blutwerte wieder gebessert haben.

Kinder

In konventioneller Dosierung ist Melphalan bei Kindern nur selten indiziert. Dosierungsempfehlungen 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.

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Die Clearance, obgleich variabel, ist bei eingeschränkter Nierenfunktion verringert. Aufgrund der vorliegenden pharmakokinetischen Daten kann eine generelle Verringerung der Dosis bei der oralen Applikation nicht empfohlen werden. Jedoch sollte die Behandlung mit einer verringerten Dosis begonnen werden; als Anhaltspunkt kann bei intravenöser Gabe im Falle einer mäßigen bis schweren Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) eine Dosisverringerung von 50% als üblich angesehen 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 Tagesdosen sollten auf mehrere Einnahmen über den Tag verteilt werden.

Die Filmtabletten sollen nicht zerbrochen oder zerkaut werden. Durch eine Einnahme der Alkeran 2 mg Filmtabletten unmittelbar nach einer Mahlzeit wird die Resorption des Wirkstoffs verzögert und insgesamt auch verringert. Daher wird empfohlen, die Tabletten mindestens ½ Stunde vor einer Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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.

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.

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

In konventioneller Dosierung ist Melphalan bei Kindern nur selten indiziert. Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

Die Clearance, obgleich variabel, ist bei eingeschränkter Nierenfunktion verringert. Aufgrund der vorliegenden pharmakokinetischen Daten kann eine generelle Verringerung der Dosis bei der oralen Applikation

nicht empfohlen werden. Jedoch sollte die Behandlung mit einer verringerten Dosis begonnen 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.

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 Spermaconservierung beraten zu lassen.

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.

Durch Cimetidin können die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Melphalan und die Plasmahalbwertszeit verringert werden.

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 (kann auf Basis der vorhandenen Daten nicht eingeschätzt werden).

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.

Über gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen wurde bei bis zu 30 % der Patienten, die Melphalan in konventioneller Dosierung erhalten hatten, berichtet. 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.

Im Zusammenhang mit diesen Fällen wurde nach intravenöser Verabreichung über Lebervenenverschlüsse berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Haarausfall bei hoher Dosierung.

Häufig: Haarausfall bei konventioneller Dosierung.

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

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.

4.9 Überdosierung

Nach akuter oraler Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe auftreten. Als wesentliche toxische Wirkung tritt Knochenmarksdepression auf, die sich als Leukozytopenie, 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, mindestens 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 2 DNA-Stränge miteinander verknüpfen. Die DNA-Replikation in der Zelle wird hierdurch verhindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Verfügbarkeit von Melphalan ist nach oraler Applikation extrem variabel. Dies trifft sowohl für die Zeitspanne von der Einnahme bis zum ersten Auftreten des Wirkstoffs im Plasma zu, die in einer Studie mit 13 Patienten von wenigen Minuten bis zu 6 Stunden reichte, als auch für die maximale Plasmakonzentration, die nach oraler Gabe von 0,6 mg/kg zwischen 70 und 630 ng/ml variierte. Bei 5 Patienten, die die gleiche, intravenöse Dosis von Melphalan erhielten, wurde eine mittlere, absolute Bioverfügbarkeit von $56 \pm 27\%$ ermittelt.

In einer Studie mit 18 Patienten wurde 0,2 bis 0,25 mg/kg Körpergewicht Melphalan oral verabreicht, die maximale Plasmakonzentration (Bereich von 87 bis 350 ng/ml) wurde innerhalb von 0,5 bis 2,0 Stunden erreicht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit betrug $1,12 \pm 0,15$ Stunden.

Als Biotransformationsprodukte treten im Plasma und im Urin das Monohydroxy- und das Dihydroxyderivat des Melphalan auf. Aus dem Vergleich mit einer *In-vitro*-Untersuchung, bei der Melphalan bei 37 °C Patientenserum zugesetzt wurde, lässt sich schlussfolgern, dass die spontane Hydrolyse und nicht die enzymatische Metabolisierung entscheidend für den Abbau ist.

Bei 13 Patienten, die Melphalan oral in einer Dosierung von 0,6 mg/kg Körpergewicht erhielten, betrug die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma 90 ± 57 Minuten, 11 % des Wirkstoffs wurden im 24 Stunden-Urin nachgewiesen.

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 Patienten, die mit dem Arzneimittel behandelt wurden, 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, multiplen 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

Mikrokristalline Cellulose,
Crospovidon,
hochdisperses Siliciumdioxid,
Magnesiumstearat,
Hypromellose,
Titandioxid (E 171),
Macrogol 400.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit 25 N 1 bzw. 50 N 2 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim Umgang mit Alkeran sollen die Vorschriften zur Handhabung von Zytostatika beachtet werden. Alkeran 2 mg Filmtabletten sollten nicht geteilt werden. Solange der Filmüberzug von Alkeran 2 mg Filmtabletten unbeschädigt ist, besteht kein Risiko bei der Handhabung der Filmtabletten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen. Es wird die Hochtemperatur-Verbrennung empfohlen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aspen Pharma Trading Limited
12/13 Exchange Place
I.F.S.C
Dublin 1, Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6101824.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.03.2003

10. STAND DER INFORMATION

September 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt