

## **FACHINFORMATION**

### **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-weiß, 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**

Alkeran 2 mg Filmtabletten enthalten eine zytotoxische Substanz und sollten deshalb nur von einem in der Onkologie erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Da Alkeran 2 mg Filmtabletten myelosuppressiv wirken, ist es erforderlich, während der Therapie häufig Kontrollen des Blutbildes durchzuführen. Gegebenenfalls ist die Verabreichung zu unterbrechen oder die Dosis anzupassen. Die Anwendung von Alkeran 2 mg Filmtabletten 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).

#### **Thromboembolische Ereignisse**

Patienten, die sich einer Melphalan-Behandlung in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason unterziehen, sollten mindestens während der ersten 5 Monate der Behandlung eine Thromboseprophylaxe erhalten, insbesondere wenn weitere thrombogene Risikofaktoren vorliegen. Die Entscheidung, Arzneimittel zur Thromboseprophylaxe anzuwenden, sollte bei jedem Patienten individuell nach einer sorgfältigen Bewertung der zugrundeliegenden Risikofaktoren getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

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

## Dosierung

### **Multiples Myelom (Plasmozytom)**

Üblicherweise werden 0,25 mg/kg Körpergewicht/Tag Melphalan 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 und Jugendliche*

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

### *Ältere Menschen*

Melphalan wird häufig mit konventioneller Dosierung bei älteren Patienten eingesetzt. Spezifische Daten mit dieser Altersgruppe liegen jedoch nicht vor.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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.

### *Art der Anwendung*

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.

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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit.

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

Alkeran 2 mg Filmdoubletten enthalten einen aktiv zytotoxischen Wirkstoff zur Anwendung unter der Anleitung von Ärzten, die in der Verabreichung solcher Wirkstoffe erfahren sind.

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

- **Überwachung**

Da Alkeran 2 mg Filmdoubletten ein stark myelosuppressives Mittel sind, 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.

Alkeran 2 mg Filmdoubletten sollen im Hinblick auf eine erhöhte Knochenmarkstoxizität bei kurz vorangegangener Radio- oder Chemotherapie nur mit Vorsicht angewendet werden.

- **Kinder und Jugendliche**

In konventioneller Dosierung sind Alkeran 2 mg Filmdoubletten bei Kindern und Jugendlichen nur selten indiziert. Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

- **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Die Clearance von Alkeran 2 mg Filmdoubletten kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die auch eine urämische Knochenmarkdepression haben können, verringert sein. Eine Verringerung der Dosis kann von daher notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2). Deshalb sollten diese Patienten engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können die Blutharnstoffwerte unter der Alkeran 2 mg Filmdoubletten-Therapie vorübergehend ansteigen und möglicherweise eine Knochenmarkdepression bewirken. Deshalb sollten bei diesen Patienten die Blutharnstoffspiegel sorgfältig überwacht werden.

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

- **Mutagenität**

Bei Patienten, die mit dem Arzneimittel behandelt wurden, wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

- **Karzinogenität (Sekundäres Primärmalignom)**

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

Alkeran 2 mg Filmdoubletten wurden wie auch andere alkylierende Wirkstoffe als leukämogen beschrieben, insbesondere bei älteren Patienten nach einer langen Kombinationstherapie und Strahlentherapie. Es liegen Berichte über das Auftreten von akuter Leukämie bei der Behandlung von Amyloidose, malignem Melanom, multiplem Myelom, Makroglobulinämie, Kälteagglutinationskrankheit und Ovarialkarzinom vor.

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.

Vor Beginn der Behandlung muss das leukämogene Risiko (AML und MDS) gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden, vor allem, wenn die Verwendung von Melphalan in Kombination mit Thalidomid oder Lenalidomid und Prednison in Betracht gezogen wird, da nachgewiesen wurde, dass diese Kombinationen das leukämogene Risiko erhöhen. Vor, während und nach der Behandlung müssen die Ärzte deshalb die Patienten ständig nach den üblichen Standards überwachen, um die Früherkennung einer Krebserkrankung zu gewährleisten und falls erforderlich die Behandlung einzuleiten.

#### *Solide Tumoren*

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

Die Eigenschaften des Patienten (z. B. Alter, Ethnizität), primäre Indikation und Behandlungsmodalitäten (z. B. Bestrahlungstherapie, Transplantation) sowie umweltbedingte Risikofaktoren (z. B. Tabakkonsum) sollten vor der Gabe von Melphalan bewertet werden.

#### **Empfängnisverhütung**

Aufgrund des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten mit multiplem Myelom, werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen. Wenn eine Patientin gegenwärtig ein kombiniertes orales Kontrazeptivum anwendet, sollte sie zu einer anderen wirksamen und zuverlässigen kontrazeptiven Methode wechseln, beispielsweise zu einem Gestagenmonopräparat wie Desogestrel-haltige Tabletten oder einer Barrieremethode. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie bleibt für 4 - 6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums weiter bestehen.

Männern, die mit Alkeran 2 mg Filmpillen behandelt werden, wird empfohlen, und sich wegen der Möglichkeit einer durch die Behandlung hervorgerufenen irreversiblen Unfruchtbarkeit vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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).

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

#### Lebendimpfstoffe

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

#### Nalidixinsäure

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

### Busulfan

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

### Ciclosporin

Eine eingeschränkte Nierenfunktion wurde nach Knochenmarkstransplantationen bei Patienten beschrieben, die mit hochdosiertem Melphalan intravenös vorbehandelt wurden und die anschließend Ciclosporin zur Vermeidung von Graft-versus-Host-Reaktionen erhalten haben.

### Cimetidin

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

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

### 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.

Weibliche Patienten sollten wirksame und zuverlässige Empfängnisverhütungsmethoden während der Behandlung und für einen Zeitraum von sechs 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).

### Schwangerschaft

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.

### Stillzeit

Während der Behandlung mit Melphalan darf nicht gestillt werden (siehe 4.3.).

### Fertilität

Melphalan unterdrückt die Ovarialfunktion bei prämenopausalen Frauen, was bei einem erheblichen Anteil der Patientinnen zur Amenorrhoe führt.

Aus Tierversuchen gibt es Hinweise darauf, dass Melphalan einen unerwünschten Effekt auf die Spermatogenese haben kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Von daher besteht die Möglichkeit, dass Melphalan bei männlichen Patienten eine vorübergehende oder dauerhafte Sterilität verursachen kann. Es wird empfohlen, dass Männer, die mit Melphalan behandelt werden, und aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Zeugungsunfähigkeit als Folge der Behandlung mit Melphalan eine Beratung zur Spermienkonservierung erhalten, bevor sie mit der Behandlung beginnen (siehe auch Abschnitt 4.4).

### Teratogenität

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.

#### 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).

| Systemorganklasse                                                                       | Häufigkeit    | Nebenwirkungen                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | Häufig        | 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 auch Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)                                                                           |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                              | Selten        | Interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose (einschließlich Berichte von tödlich verlaufenden Fällen)                                                                          |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <sup>2</sup>                                    | Sehr häufig   | Übelkeit <sup>2</sup> , Diarrhoe und Erbrechen, Stomatitis, bei hohen Dosen <sup>2</sup>                                                                                      |
|                                                                                         | Selten        | Stomatitis bei konventioneller Dosierung                                                                                                                                      |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                                           | Selten        | Lebererkrankungen, von anomalen Leberfunktionstests bis zu klinischen Manifestationen wie Hepatitis und Ikterus; Venenverschlusskrankheit nach Behandlung mit hoher Dosierung |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                                      | Sehr häufig   | Alopezie bei hoher Dosierung                                                                                                                                                  |
|                                                                                         | Häufig        | Alopezie bei konventioneller Dosierung                                                                                                                                        |
|                                                                                         | Selten        | Makulopapulöse Hautausschläge und Pruritus (siehe auch <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> )                                                                                 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                                                    | Häufig        | Erhöhte Harnstoffwerte im Blut <sup>3</sup>                                                                                                                                   |
|                                                                                         | Nicht bekannt | Akute Nierenschädigung                                                                                                                                                        |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse                                   | Sehr häufig   | Amenorrhö                                                                                                                                                                     |
|                                                                                         | Nicht bekannt | Azoospermie                                                                                                                                                                   |
| Gefäßerkrankungen <sup>4</sup>                                                          | Nicht bekannt | Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie                                                                                                                                           |

1. Allergische Reaktionen wie Urtikaria, Ödem, Hautausschläge und anaphylaktischer Schock wurden nach Verabreichung der Initial- oder Erhaltungsdosis gelegentlich berichtet,

- insbesondere nach intravenöser Verabreichung. Über Herzstillstand ist in seltenen Fällen im Zusammenhang mit diesen Ereignissen berichtet worden.
2. 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). Über gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen wurde bei bis zu 30 % der Patienten, die Melphalan in konventioneller oraler Dosierung erhalten haben, berichtet.
  3. Bei Myelom-Patienten mit Nierenschädigung wurden in den frühen Stadien der Melphalan-Therapie temporäre signifikante Zunahmen des Harnstoffs im Blut festgestellt.
  4. Die klinisch relevanten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Melphalan in Kombination mit Thalidomid und Prednison oder Dexamethason und in geringerem Ausmaß bei Melphalan mit Lenalidomid und Prednison umfassen: tiefe Venenthrombose und Lungenembolie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an die nachfolgende Stelle zu melden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome und Anzeichen

Nach akuter oraler Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe auftreten. Als wesentliche toxische Wirkung tritt Knochenmarksuppression auf, die sich als Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie äußert.

### Behandlung

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

Es gibt kein spezifisches Antidot. Das Blutbild sollte nach einer Überdosis mindestens 4 Wochen lang engmaschig 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, antineoplastische Wirkstoffe, alkylierende Wirkstoffe, Stickstofflost-Analoga, ATC-Code: L01AA03.

### Wirkmechanismus

Melphalan ist ein bifunktioneller, alkylierender Wirkstoff. Bildung von Carboniumzwischenstufen durch jede der beiden 2-Chloräthylgruppen 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.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

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.

In Studien zur absoluten Bioverfügbarkeit von Melphalan reichte die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von 56 bis 85 %.

Eine Intravenöse Verabreichung kann verwendet werden, um Variabilität bei der Resorption in Verbindung mit einer myeloablativen Behandlung zu vermeiden.

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 Verabreichung von Melphalan nach einer Mahlzeit verzögerte die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration und reduzierte die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 39–54 %.

### Verteilung

Melphalan zeigt eine möglicherweise dosisabhängige begrenzte Penetration der Blut-Hirn-Schranke. In mehreren Liquorproben, die unter Standardtherapie entnommen wurden, war das Medikament nicht nachzuweisen. Andererseits konnte Melphalan in einer einzelnen Hochdosisstudie in einer pädiatrischen Population durchaus in niedrige Konzentrationen (~10 % der Konzentration im Plasma) im Liquor nachgewiesen werden.

### Biotransformation

Als Biotransformationsprodukte treten im Plasma und im Urin das Monohydroxy- und das Dihydroxyderivat des Melphalans 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.

### Elimination

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

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

## **Besondere Patientengruppen**

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Clearance von Melphalan kann bei eingeschränkter Nierenfunktion verringert sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

#### *Ältere Menschen*

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

### **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.

#### Mutagenität und Kanzerogenität

Melphalan ist mutagen im Tierversuch. Bei Patienten, die mit dem Arzneimittel behandelt wurden, wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

#### Fertilitätsstudien

Bei Mäusen zeigte intraperitoneal verabreichtes Melphalan in einer Dosis von 7,5 mg/kg Reproduktionseffekte, die sich bei männlichen Tieren auf zytotoxische Wirkungen in bestimmten Phasen der Spermatogenese zurückführen lassen und induzierte dominante letale Mutationen und vererbte Translokationen in post-meiotischen Keimzellen, insbesondere in der mittleren bis späten Phase der Spermatogenese.

Es wurde eine Studie durchgeführt, um die Auswirkungen von Melphalan auf die Reproduktionsfähigkeit von weiblichen Mäusen zu messen. Die weiblichen Tiere erhielten eine intraperitoneale Einzeldosis von 7,5 mg/kg Melphalan und wurden dann für den Großteil ihrer reproduktiven Lebenszeit (mindestens 347 Tage nach der Behandlung) mit unbehandelten Männchen untergebracht. Eine ausgeprägte Verkleinerung der Wurfgröße wurde im ersten Intervall nach der Behandlung beobachtet, gefolgt von einer fast vollständigen Erholung. Danach wurde ein allmählicher Rückgang der Wurfgröße beobachtet. Gleichzeitig wurde ein Rückgang des Anteils der produktiven Weibchen beobachtet, der im Zusammenhang mit einer induzierten Verringerung der Zahl an kleinen Follikeln stand (siehe Abschnitt 4.6).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose,  
Crospovidon,  
hochdisperses Siliciumdioxid,  
Magnesiumstearat.

#### Tablettenfilmüberzug

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 bzw. 50 Filmtabletten.

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

### Sicherer Umgang mit Alkeran-Tabletten

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.

### Entsorgung

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  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

6101824.00.00

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

12.03.2003

## **10. STAND DER INFORMATION**

April 2019

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig