ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alkeran 50 mg i.v.,
Trockensubstanz und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit Trockensubstanz enthält 50 mg Melphalan als Melphalanhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile:
Ethanol,
Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Trockensubstanz und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Multiples Myelom (Plasmozytom).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Alkeran 50 mg i.v. enthält eine zytotoxische Substanz und sollte deshalb nur von einem in der Onkologie erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Da Alkeran 50 mg i.v. 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 Alkeran 50 mg i.v. 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 mitund 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)

Konventionelle Dosierung

Alkeran 50 mg i.v. wird in nachfolgenden Therapieschemata angewendet:

MP-Schema: In Kombination mit Prednisolon 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/mm³	Thrombozyten/mm³	% 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 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 Dosierung 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 bezüglich der Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Myelosuppression auf die Fachliteratur verwiesen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, wird die Chemotherapie bis zum Erreichen einer maximalen Remission durchgeführt und anschließend mit 2 bis 4 Zyklen zur Konsolidierung fortgeführt.

Hochdosis-Chemotherapie

Wegen der mit diesen hohen Melphalan-Dosen einhergehenden schweren Myelosuppression sollte diese Behandlungsform nur spezialisierten Zentren mit angemessener Ausrüstung vorbehalten bleiben und nur von hiermit erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Vor einer Hochdosis-Therapie mit Melphalan sollte sichergestellt sein, dass der Allgemeinzustand und die Organfunktion des Patienten ausreichend sind. Bei der Hochdosis-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^2 Körperoberfläche (entspricht ca. 2,5 bis 5,0 mg/kg Körpergewicht) appliziert. Eine autologe Knochenmarktransplantation wird bei Dosen von über 140 mg/m^2 Körperoberfläche erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.
Ältere Personen

Melphalan wird häufig mit konventioneller Dosierung bei älteren Patienten eingesetzt. Spezifische Daten mit dieser Altersgruppe liegen jedoch nicht vor. Eine Hochdosistherapie sollte bei Patienten über 70 Jahre nicht mit der maximalen Melphalan-Dosis von 200 mg/m² durchgeführt werden, da bei dieser Dosierung eine unakzeptabel hohe Mortalität beobachtet wurde. Bevor eine Therapie mit hohen intravenösen Melphalan-Dosen begonnen wird, sollten ein angemessener Allgemeinzustand und eine ausreichende Organfunktion der Patienten sichergestellt sein. Die Pharmakokinetik von intravenösem Melphalan hat keine Korrelation zwischen dem Alter und der Melphalan-Clearance bzw. der terminalen Eliminationshalbwertzeit von Melphalan gezeigt. Die begrenzten verfügbaren Daten unterstützen keine spezifischen Empfehlungen für die Anpassung der Dosierung bei älteren Patienten, die Melphalan intravenös erhalten. Sie empfehlen, dass die derzeitige Praxis der Dosisanpassung basierend auf dem Allgemeinzustand der älteren Patienten und dem Grad der Myelosuppression während der Behandlung fortgesetzt werden sollte.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Melphalan-Clearance kann, auch wenn sie unterschiedlich ist, bei eingeschränkter Nierenfunktion verringert sein.

Bei konventioneller intravenöser Dosierung muss die anfängliche Dosis um 50 % verringert werden. Im Weiteren sollte die Festlegung 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^2 Körperoberfläche) ist die Notwendigkeit für eine Dosisreduktion abhängig vom Ausmaß der Niereninsuffizienz und von therapeutischen Erfordernissen, außerdem davon, ob autologe Knochenmarkstammzellen reinfundiert werden. Als Anhaltspunkt kann für eine mäßige bis schwere Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min, entspricht in etwa Inulin-Clearance = glomeruläre Filtrationsrate) ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation eine Dosisverringerung von 50 % angesehen werden. Eine ausreichende Hydratation und eine forcierte Diurese sind ebenfalls notwendig. Bei einer schweren Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) wird die Behandlung mit hohen Melphalan-Dosen nicht empfohlen.

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.

Hohe Dosen Melphalan mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation wurden auch bei Dialyse-abhängigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erfolgreich eingesetzt. Einzelheiten hierzu sind der Fachliteratur zu entnehmen.

Art der Anwendung

Injektion/Infusion

Alkeran 50 mg i.v. soll nur intravenös verabreicht werden.

Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Verabreichung finden Sie in Abschnitt 6.6.

Eine Extravasation ist unbedingt zu vermeiden, da sonst lokale Gewebeschäden auftreten 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 schnelllaufende Infusionslösung direkt zu injizieren. Falls dies nicht möglich ist, kann das Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung 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 kompatibel mit Infusionslösungen, die Dextrose enthalten.

In verdünnten Infusionslösungen hat Alkeran 50 mg i.v. nur eine begrenzte Haltbarkeit, und die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt bei Temperaturerhöhung rasch zu. Wenn Alkeran 50 mg i.v. 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.

Nach der Rekonstitution sollte das Präparat eine klare Lösung sein, siehe Abschnitt 6.6.
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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Knochenmarkssuppression (Leukozyten < 2000/mm³, Thrombozyten < 50.000/mm³).
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

ALKERAN 50 MG i.v. ENTHÄLT EINEN ZYTOTOXISCHEN WIRKSTOFF ZUR VERWENDUNG UNTER DER ANLEITUNG VON ÄRZTEN, DIE ÜBER ERFAHRUNG IN DER VERABREICHUNG SOLCHER ARZNEIMITTEL VERFÜGEN.

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

Angesichts der damit verbundenen Gefahren und dem Grad der erforderlichen unterstützenden Versorgung sollte die Verabreichung von Alkeran 50 mg i.v. auf spezialisierte Zentren mit entsprechender Ausstattung beschränkt sein und nur von erfahrenen Klinikern verabreicht werden.

Auf die Sicherstellung eines angemessenen Leistungsstatus und einer angemessenen Organfunktion sollte vor Anwendung hoher Dosen Alkeran 50 mg i.v. geachtet werden.

Bei Patienten, die hohe Dosen Alkeran 50 mg i.v. erhalten, sollte eine prophylaktische Verabreichung von Antiinfektiva und die Verabreichung von Blutprodukten nach Bedarf in Erwägung gezogen werden.

Eine Extravasation ist unbedingt zu vermeiden, da sonst lokale Gewebeschäden auftreten können. Alkeran 50 mg i.v. sollte daher nicht direkt in eine periphere Vene injiziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, dass Alkeran 50 mg i.v. mittels langsamer Injektion in eine schnelllaufende intravenöse Infusion über einen gereinigten Injektionsport oder einen Zentralvenenkatheter verabreicht wird.

Überwachung

Da Alkeran 50 mg i.v. 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 vorübergehend unterbrochen

werden (siehe auch Abschnitt 4.2). Die Blutwerte können auch nach Abbruch der Therapie weiterhin abfallen.

Alkeran 50 mg i.v. soll im Hinblick auf eine erhöhte Knochenmarktoxizität bei kurz vorangegangener Radio- oder Chemotherapie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Clearance von Alkeran 50 mg i.v. kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die auch eine urämische Knochenmarkssuppression haben können, verringert sein. Eine Dosisreduktion kann daher erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2), und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können unter der Therapie mit Alkeran 50 mg i.v. die Blutharnstoffwerte 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.).

Kinder und Jugendliche

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

Mutagenität

Bei mit Melphalan behandelten Patienten wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

Kanzerogenität (Sekundäres Primärmalignom)

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS)
Alkeran 50 mg i.v. kann, ebenso wie andere Alkylanzien, insbesondere bei älteren Patienten, nach einer langen Kombinationstherapie und Strahlentherapie Leukämien verursachen.

Nach Langzeitanwendung von Alkeran 50 mg i.v. wurden Fälle von akuter Leukämie bei der Behandlung von Amyloidose, 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.

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 50 mg i.v. behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung mit Melphalan und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen 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).

Wichtige Informationen zu anderen Bestandteilen, usw.

Dieses Arzneimittel enthält pro Durchstechflasche 2,32 mmol (53,4 mg) Natrium. Dies ist bei Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät zu bedenken.

Das gebrauchsfertige Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung enthält 5 Vol.-% Alkohol (Ethanol), was für alkoholabhängige Personen schädlich ist. Dies ist auch bei schwangeren Frauen, Kindern und Hochrisikogruppen, wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie, zu bedenken.

Das Arzneimittel enthält den Hilfsstoff Propylenglycol. Dieser kann zu alkoholähnlichen Symptomen führen. Bei Überempfindlichkeit gegenüber dieser Substanz ist die Anwendung kontraindiziert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

<u>Lebendimpfstoffe</u>
Eine Immunisierung immunsupprimierter Patienten mit Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

<u>Nalidixinsäure</u>
Hohe i.v.-Melphalandosen und Nalidixinsäure haben vereinzelt zu hämorrhagischen Enterokolitiden mit Todesfolge in der pädiatrischen Population geführt.

<u>Busulfan</u>

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 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 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.

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

Die endgültige Entscheidung über den zusätzlichen Verhütungszeitraum sollte vom Arzt und/oder vom Patienten getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

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.

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 verursacht eine Unterdrückung der Ovarienfunktion bei prämenopausalen Frauen, was bei einer erheblichen Anzahl von Patientinnen zu Amenorrhö führt.
Es gibt Nachweise aus einigen Tierstudien, dass Melphalan unerwünschte Wirkungen auf die Spermatogenese haben kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Daher ist es möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Unfruchtbarkeit führen kann. Männern, die mit Melphalan behandelt werden, wird empfohlen, sich wegen der Möglichkeit einer durch die Melphalanbehandlung hervorgerufenen irreversiblen Unfruchtbarkeit vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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).

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Häufig	Sekundäre akute myeloische Leukämie[1] 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[1] (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[2]	Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen, Stomatitis bei hohen Dosen
	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 Erkrankungen des Immunsystems)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen[3]	Sehr häufig	Muskelatrophie, Muskelfibrose, Myalgie, erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Blut
	Häufig	Kompartmentsyndrom
	Nicht bekannt	Muskelnekrose, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Erhöhte Harnstoffwerte im Blut[4]
	Nicht bekannt	Akute Nierenschädigung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Amenorrhö
	Nicht bekannt	Azoospermie
Gefäßerkrankungen[5]	Nicht bekannt	Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Subjektive und vorübergehende Hitzewallungen und/oder Parästhesien an der Verabreichungssstelle, Fieber

1. Über allergische Reaktionen wie Urtikaria, Ödem, Hautausschläge und anaphylaktischer Schock wurde nach Verabreichung der Initial- oder Erhaltungsdosis gelegentlich berichtet, insbesondere nach intravenöser Verabreichung. Auch über Herzstillstand ist in seltenen Fällen im Zusammenhang mit diesen Ereignissen berichtet worden.
2. Bei hohen intravenösen Melphalan-Dosen in Verbindung mit autologer Knochenmarktransplantation wird die Inzidenz von Diarrhoe, Erbrechen und Stomatitis die dosislimitierende Toxizität. 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).
3. Nur mit Melphalan-Infusion nach Verabreichung einer regionalen Perfusion in der Extremität.
4. Bei Myelom-Patienten mit Nierenschädigung wurden in den frühen Stadien der Melphalan-Therapie temporäre signifikante Zunahmen des Harnstoffs im Blut festgestellt.
5. 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 anzuzeigen beim:

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

Unmittelbar nach akuter intravenöser Überdosierung treten Übelkeit und Erbrechen auf. Eine Schädigung der gastrointestinalen Schleimhäute kann nachfolgen. Auch über Diarrhoe, gelegentlich hämorrhagisch, ist nach Überdosierung berichtet worden. Die toxische Hauptwirkung ist eine Knochenmarksuppression, die zu Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie führt.

Behandlung

Soweit erforderlich, sollten allgemein unterstützende Maßnahmen zusammen mit entsprechenden Blut- und Thrombozytentransfusionen eingeleitet werden. Außerdem kommen Klinikaufnahme, Schutz durch Antiinfektiva und die Anwendung von hämatologischen Wachstumsfaktoren in Betracht.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Das Blutbild sollte mindestens 4 Wochen lang nach der Überdosierung in kurzen Zeitabständen überwacht werden, bis zu einem Nachweis einer Erholung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches und immunmodulatorisches Agens, Antineoplastisches Agens, alkylierende Wirkstoffe, Stickstofflost-Analoga, ATC-Code: L01AA03.

Wirkmechanismus

Melphalan ist ein bifunktioneller, alkylierender Wirkstoff. Die Bildung von Carboniumzwischenstufen durch jede der beiden 2-Chloroethylgruppen führt zur Alkylierung durch kovalente Bindung mit dem Stickstoff in Position 7 des Guanins der DNA, was die zwei DNA-Stränge quervernetzt und dadurch die Zellreplikation verhindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von oralem Melphalan ist extrem variabel. Dies trifft sowohl für die Zeitspanne bis zum ersten Auftreten des Wirkstoffs im Plasma zu als auch für die maximale Plasmakonzentration.
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.

Verteilung

Melphalan ist mäßig an Plasmaproteine gebunden, die berichtete prozentuale Bindung reicht von 69 % bis 78 %. Es gibt Nachweise, dass sich die Proteinbindung linear zu den Plasmakonzentrationen verhält, die üblicherweise bei der Therapie mit der Standarddosis erreicht werden, dass die Bindung bei Therapien mit hohen Dosen allerdings konzentrationsabhängig wird. Serum-Albumin ist das wichtigste Bindungsprotein und macht etwa 55 bis 60 % der Bindung aus, 20 % binden an das saure Alpha1-Glykoprotein. Zusätzlich haben Studien zur Melphalan-Bindung gezeigt, dass eine irreversible Komponente besteht, die der Alkylierungsreaktion mit den Plasmaproteinen zuzuschreiben ist.

In einer weiteren Untersuchung wurde 10 Patienten (mit Ovarialkarzinomen bzw. multiplem Myelom) Melphalan in Dosen von 5 bis 23 mg/m^2 Körperoberfläche (entspricht ca. 0,1 bis 0,6 mg/kg) als intravenöse Infusion über 2 Minuten appliziert. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State betrug 29,1 ± 13,6 Liter und das Volumen des zentralen Kompartiments 12,2 ± 6,5 Liter.

In einer weiteren Studie mit hoher Dosierung erhielten 28 Patienten wegen verschiedener maligner Erkrankungen Melphalan-Dosen von 70 bis 200 mg/m^2 Körperoberfläche als 2- bis 20-minütige Infusion. Das mittlere Volumen für die Verteilung betrug im Steady State 40,2 ± 18,3 Liter und für das zentrale Kompartiment 18,2 ± 11,7 Liter.

Nach hyperthermer (39°C) Perfusion der unteren Gliedmaße mit Melphalan 1,75 mg/kg Körpergewicht bei 11 Patienten mit einer anderen Tumorerkrankung (fortgeschrittenem malignen Melanom) betrug das mittlere Volumen für die Verteilung im Steady State und im zentralen Kompartiment 2,87 ± 0,8 Liter bzw. 1,01 ± 0,28 Liter.

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

Aus den *In-vivo*- und *In-vitro*-Daten lässt sich schlussfolgern, dass der spontane Abbau und nicht die enzymatische Metabolisierung der entscheidende bestimmende Faktor für die Halbwertzeit des Medikaments beim Menschen ist.

Elimination

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

Bei 8 Patienten, die eine einzelne Bolus-Dosis von 0,5 bis 0,6 mg/kg erhielten, wurden zusammengefasste initiale und terminale Halbwertzeiten von 7,7 ± 3,3 Minuten bzw. 108 ± 20,8 Minuten berichtet. Eine ähnliche Halbwertzeit von 126 ± 6 Minuten wurde beobachtet, wenn Melphalan dem Serum des Patienten in vitro (37 °C) hinzugefügt wurde, woraus sich schlussfolgern lässt, dass der spontane Abbau und nicht die enzymatische Metabolisierung der entscheidende bestimmende Faktor für die Halbwertzeit des Medikaments beim Menschen sein könnte.

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

Nach einer zweiminütigen Infusion in Dosen von 5 bis 23 mg/m^2 Körperoberfläche (entspricht ca. 0,1 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht) an 10 Patienten mit Ovarialkarzinom bzw. multiplem Myelom, basierten die gepoolten initialen bzw. terminalen Halbwertzeiten von 8,1 ± 6,6 Minuten bzw. 76,9 ± 40,7 Minuten auf zusammengefassten Daten. Die mittlere Clearance wurde mit 342,7 ± 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 ± 3,6 Minuten bzw. 41,4 ± 16,5 Minuten gemessen. Die mittleren initialen bzw. terminalen Halbwertzeiten von 8,8 ± 6,6 bzw. 73,1 ± 45,9 Minuten wurden bei 28 Patienten mit verschiedenen Malignitäten erfasst, die Dosen zwischen 70 und 200 mg/m^2 Körperoberfläche als eine Infusion über zwei bis 20 Minuten erhielten. Die mittlere Clearance wurde mit 564,6 ± 159,1 ml/Minute angegeben.

Nach hyperthermer (39°C) Perfusion der unteren Gliedmaße mit 1,75 mg/kg Körpergewicht bei 11 Patienten mit einer anderen Tumorerkrankung (fortgeschrittenem malignem Melanom) betrugen die mittleren initialen und terminalen Halbwertzeiten 3,6 ± 1,5 Minuten bzw. 46,5 ± 17,2 Minuten; die mittlere Clearance wurde mit 55,0 ± 9,4 ml/Minute angegeben.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Clearance von Melphalan kann bei Nierenfunktionsstörungen verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ältere Personen

Es wurde keine Korrelation zwischen dem Alter und der Melphalan-Clearance bzw. der terminalen Eliminationshalbwertzeit von Melphalan gezeigt (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 mit Melphalan behandelten Patienten 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 vererbbare 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

Trockensubstanz

Povidon, Salzsäure.

Lösungsmittel

Natriumcitrat,
Ethanol 96%,
Propylenglycol und Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Die Haltbarkeit von Melphalan in Infusionslösungen ist nur begrenzt. Melphalan 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 25ºC 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 (N1).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung

Die gebrauchsfertige Lösung von Alkeran 50 mg i.v. sollte von einem Apotheker oder unter der direkten Aufsicht eines Apothekers hergestellt werden, der mit deren Eigenschaften und den Anforderungen der sicheren Handhabung vertraut ist.

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 oder Brille und Handschuhen tragen (Gummihandschuhe sind nicht geeignet).
- 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.

In einer aseptischen Einrichtung ist eine andere geeignete Kleidung erforderlich.

Falls Alkeran 50 mg i.v. versehentlich in die Augen kommt, ist sofort eine Augenspülung 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 nach der Verwendung in einen Beutel zur Entsorgung von Hochrisikoabfall gegeben und gemäß der relevanten lokalen Gesetze 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.

Die gebrauchsfertige Zubereitung von Alkeran 50 mg i.v. sollte BEI RAUMTEMPERATUR durch Rekonstitution der Trockensubstanz mit dem beigefügten Lösungs- und Verdünnungsmittel hergestellt werden. Wenn das Lösungs- und Verdünnungsmittel bei kalten Temperaturen verwendet wird, kann es sein, dass sich die Alkeran-Trockensubstanz nicht richtig auflöst und ungelöste Partikel beobachtet werden können.

10 ml des Lösungsmittels sollten schnell auf einmal, in die Durchstechflasche mit der Trockensubstanz gegeben werden und es sollte sofort KRÄFTIG (mindestens 50 Sekunden lang) geschüttelt werden, bis eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel erreicht wird. Jede Durchstechflasche muss auf diese Weise einzeln rekonstituiert werden. Eine langsame Zugabe des Lösungsmittels und ein verzögertes Schütteln können zur Bildung unlöslicher Partikel führen. Es sollte zudem beachtet werden, dass das Schütteln zur Bildung einer erheblichen Menge an sehr kleinen Luftbläschen führt. Diese Bläschen können sich halten und es kann weitere 2 bis 3 Minuten dauern, bis sie sich auflösen, da die entstehende Lösung ziemlich dickflüssig ist. Dies kann die Bewertung der Klarheit der Lösung erschweren.

Die rekonstituierte Lösung enthält in 1 ml 5 mg wasserfreies Melphalan und hat einen pH-Wert von ca. 6,5.

Die gebrauchsfertige Injektionslösung von Alkeran 50 mg i.v. verfügt über eine begrenzte Stabilität und sollte unmittelbar vor der Anwendung hergestellt werden. Nicht verwendete Lösung, die nach einer Stunde übrig ist, sollte entsorgt werden. Die rekonstituierte Lösung sollte nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden, da dies zu Ausfällungen führt.

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.

Entsorgung
Die Entsorgung der Injektionslösung Alkeran 50 mg i.v. sollte sich nach den entsprechenden lokalen Richtlinien zur Handhabung zytotoxischer Medikamente richten. Sollten keine solchen Richtlinien vorhanden sein, sollte die Lösung in einer Weise entsorgt werden, die der toxischer Chemikalien entspricht, beispielsweise durch Hochtemperatur-Verbrennung oder Tiefenlager.
Die Entsorgung spitzer Gegenstände, wie Nadeln, Spritzen, Verabreichungssets und Ampullen sollte in starren Behältern erfolgen, die mit dem entsprechenden Warnsiegel versehen sind. Die an der Entsorgung beteiligten Mitarbeiter sollten die Vorsichtsmaßnahmen kennen, die einzuhalten sind und das Material sollte, falls zutreffend, durch Verbrennung vernichtet werden. Alle Entsorgungen müssen gemäß den lokalen behördlichen Anforderungen erfolgen.

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

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig