

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alkeran 2 mg–Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 2 mg Melphalan.

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

Alkeran-Filmtabletten sind indiziert für die Therapie von:

- multiplen Myelom.
- fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ovars nach Versagen der First-line Therapie.

Dieses Arzneimittel wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Melphalan ist eine zytotoxische Substanz, die zur Klasse der alkylierenden Substanzen gehört. Es soll deshalb nur von einem in der Onkologie erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Thromboembolische Ereignisse

Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder in Kombination mit Thalidomid und Prednison oder Dexamethason geht mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien einher. Mindestens während der ersten 5 Monate der Behandlung soll insbesondere bei Patienten mit weiteren thrombogenen Risikofaktoren eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden. Die Entscheidung, Arzneimittel zur Thromboseprophylaxe anzuwenden, soll 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 abubrechen 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 soll die Antikoagulationstherapie während der Melphalan-Behandlung fortsetzen.

Wegen der myelosuppressiven Wirkung von Alkeran sind häufige Blutbildkontrollen erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.4).

Wenn die Leukozytenzahl unter 3000 Zellen/mm³ oder die Thrombozytenzahl unter 100 000 Zellen/mm³ fällt, soll die Alkerantherapie unterbrochen werden. Die Therapie kann wieder aufgenommen werden, sobald sich das Blutbild (Leukozyten- und/oder Thrombozytenzahl) über den entsprechenden Wert erholt hat.

Dosierung

▪ **Multiples Myelom**

Zahlreiche Dosierungsschemata wurden beschrieben und sind im Detail in der wissenschaftlichen Literatur nachzulesen.

Ein typisches Dosierungsschema ist 0,25 mg/kg/Tag in geteilten Dosen über 4 Tage in Kombination mit Prednison. Diese Behandlung wird alle 6 Wochen wiederholt.

Bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, scheint eine Verlängerung der Behandlung auf über ein Jahr hinaus zu keiner Verbesserung der Ergebnisse zu führen.

▪ **Fortgeschrittenes Adenokarzinom des Ovars**

Ein typisches Dosierungsschema ist 0,2 mg/kg/Tag über 5 Tage.

Dieses Schema wird alle 4-8 Wochen wiederholt, oder sobald sich die Blutwerte wieder gebessert haben.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Alkeran bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Ältere Menschen (ab 65 Jahren)

Spezifische Daten zur Anwendung von Alkeran in dieser Altersgruppe liegen nicht vor.

Generell wird empfohlen, bei älteren Patienten mit relativ niedriger Dosierung zu beginnen, in Anbetracht der größeren Wahrscheinlichkeit von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, kardialen Problemen, Begleiterkrankungen und eventuell bestehender zusätzlicher medikamentöser Therapie.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Clearance von Alkeran, obwohl variabel, ist bei eingeschränkter Nierenfunktion vermindert. Die gegenwärtig vorliegenden pharmakokinetischen Daten rechtfertigen zwar

keine generelle Empfehlung zur Reduktion oral verabreichter Alkeran-Dosen bei Patienten mit Niereninsuffizienz, jedoch ist die Behandlung mit einer verringerten Dosis zu beginnen. Als Anhaltspunkt kann bei intravenöser Gabe im Falle einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) eine Dosisverringerung von 50% als üblich angesehen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Aufgrund der sehr variablen Absorptionsrate nach oraler Alkeran-Gabe ist meist eine individuelle Dosisanpassung notwendig. Die Dosierung wird vorsichtig bis zur beginnenden Knochenmarksdepression (Leukopenie mit 3000 bis 3500 Zellen/ μ l) erhöht, um sicherzustellen, dass therapeutische Plasmaspiegel erreicht werden.

Die Tagesdosen werden auf mehrere Einnahmen über den Tag verteilt. Die Filmtabletten werden nicht zerbrochen oder zerkaut, sondern mit reichlich Flüssigkeit (Wasser) als Ganzes geschluckt.

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 $\frac{1}{2}$ Stunde vor einer Mahlzeit einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Onkologe.

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 IST EIN ZYTOSTATIKUM. ES SOLL DAHER VON EINEM IM UMGANG MIT DER ZYTOSTATISCHEN THERAPIE ERFAHRENEN ARZT ANGEWENDET WERDEN.

Impfungen

Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann potentiell Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hervorrufen. Daher werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Zustand nach rezenter Strahlen- oder Chemotherapie

Bei Patienten nach kürzlich durchgeführter Strahlen- oder Chemotherapie darf Alkeran im Hinblick auf die erhöhte Knochenmarkstoxizität nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden.

Blutbild-Monitoring

Alkeran ist eine Substanz mit stark myelosuppressiven Eigenschaften. Es ist daher unbedingt notwendig, regelmäßige Blutbildkontrollen durchzuführen, um eine exzessive Knochenmarksdepression und das Risiko einer irreversiblen Knochenmarksaplasie zu vermeiden.

Da die Blutbildwerte auch nach Beendigung der Alkeran-Gabe noch weiter absinken können, sollte die Therapie bereits beim ersten Anzeichen eines abnormal starken Abfalls der Leukozyten- oder Thrombozytenzahlen vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Alkeran-Clearance kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die möglicherweise auch eine urämische Knochenmarkdepression haben, verringert sein. Eine Verringerung der Dosis kann daher notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2). Diese Patienten sollten zudem engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2) können unter Alkeran-Therapie die Blutharnstoffwerte vorübergehend ansteigen und möglicherweise eine Knochenmarksdepression 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 wurden nach Alkeran-Gabe Chromosomenveränderungen beobachtet. Männern, die mit Alkeran behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen und sich - wegen der Möglichkeit einer durch die Alkeran-Behandlung hervorgerufenen irreversiblen Unfruchtbarkeit - vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Karzinogenität (Sekundäres Primärmalignom)

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

Alkeran kann, wie andere alkylierende Substanzen auch, Leukämien verursachen.

Es können akute Leukämien nach im Allgemeinen langer Latenzzeit auftreten, besonders bei Patienten im höheren Lebensalter nach längerer Kombinationstherapie und Radiotherapie. Es gibt Berichte über das Auftreten von akuten Leukämien nach der Behandlung von Erkrankungen wie Amyloidose, malignem Melanom, multiplem Myelom, Makroglobulinämie, Kältehämagglutinationskrankheit und Ovarialkarzinom mit Alkeran.

Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit alkylierenden Substanzen einschließlich Alkeran behandelt wurden, traten im Vergleich zu einer Behandlungsgruppe, die solche Substanzen nicht erhielt, akute Leukämien mit signifikant erhöhter Häufigkeit auf.

Vor dem Beginn der Behandlung ist das leukämogene Risiko (AML und MDS) gegen den möglichen therapeutischen Nutzen abzuwägen, vor allem, wenn der Einsatz von Alkeran 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 deshalb die Ärzte die Patienten sorgfältig im Rahmen der üblichen Messverfahren für die Krebsfrüherkennung untersuchen und bei Bedarf eine Therapie einleiten.

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 eines erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patientinnen, die eine Behandlung mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder in Kombination mit Thalidomid und Prednison oder Dexamethason erhalten, werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen. Patientinnen, die derzeit kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, sollten auf eine andere wirksame und zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode umstellen. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie bleibt für 4 - 6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums weiter bestehen.

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 einer Spermienkonservierung beraten lassen, weil die Möglichkeit einer irreversiblen Zeugungsunfähigkeit infolge der Melphalan-Behandlung besteht (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe

Es besteht die Möglichkeit, dass Lebendimpfstoffe bei immunsupprimierten Patienten zu einer Infektion führen, daher wird von Impfungen mit Lebendimpfstoffen abgeraten (siehe Abschnitt 4.4).

Nalidixinsäure (Chinolon-Antibiotikum)

Die gleichzeitige Anwendung von Nalidixinsäure und hochdosiertem (intravenösem) Alkeran hat vereinzelt bei Kindern und Jugendlichen zu hämorrhagischen Enterokolitiden mit letalem Ausgang geführt.

Busulfan (Zytostatikum)

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.

Cimetidin (H₂-Antagonist)

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

Nahrung

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Alkeran wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme um 35-55% verringert.

Patienten mit Knochenmarktransplantation

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Untersuchungen zum teratogenen Potenzial von Alkeran liegen nicht vor. Jedoch besteht aufgrund der mutagenen Eigenschaften und der strukturellen Ähnlichkeit zu anderen bekannten teratogenen Substanzen die Möglichkeit, dass Alkeran angeborene Missbildungen bei Kindern verursachen könnte, wenn ein Elternteil mit dem Arzneimittel behandelt worden ist.

Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Alkeran wirkt erbgutschädigend und kann die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen.

Alkeran ist nicht während der Schwangerschaft anzuwenden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin hat eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für den Fötus zu erfolgen.

Wie bei jeder zytotoxischen Chemotherapie sind zuverlässige empfängnisverhütende Maßnahmen zu treffen, wenn einer der Partner Alkeran erhält. Empfohlen wird die Verhütung während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach.

Stillzeit

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

Fertilität

Bei späterem Kinderwunsch wird eine genetische Beratung empfohlen.

Es gibt Anzeichen aus Tierstudien, dass Alkeran ungünstige Auswirkungen auf die Spermatogenese hat (siehe Abschnitt 5.3). Alkeran kann daher vorübergehende oder dauernde Sterilität bei männlichen Patienten verursachen. Es wird empfohlen, dass Männer während der Behandlung mit Alkeran aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Zeugungsunfähigkeit als Folge der Behandlung mit Alkeran, eine Beratung zur Spermienkonservierung erhalten, bevor sie mit der Behandlung beginnen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkeran verursacht bei Frauen in der Prämenopause eine Unterdrückung der Ovarialfunktion, die bei einer signifikanten Anzahl von Patientinnen in einer Amenorrhoe resultiert.

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).

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

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen nach Organsystemklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ und $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Körpersystem	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)
	Selten	Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen ¹ (siehe auch <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>)
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Vaskulitis
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 ³ , Erbrechen ³ und Diarrhoe, Stomatitis bei hoher Dosierung
	Selten	Stomatitis bei konventioneller Dosierung
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Lebererkrankungen, von abnormen Werten bei Leberfunktionstests bis zu klinischen Manifestationen wie Hepatitis und Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie bei hoher Dosierung
	Häufig	Alopezie bei konventioneller Dosierung
	Gelegentlich	Makulopapulöse Hautausschläge und Pruritus (siehe auch <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Erhöhte Harnstoffwerte im Blut ⁴
	Nicht bekannt	Akute Nierenschädigung
Erkrankungen der	Sehr häufig	Amenorrhö

Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Azoospermie
Gefäßerkrankungen ⁵	Nicht bekannt	Tiefe Venenthrombose und Lungenembolie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber

1. Über allergische Reaktionen auf Melphalan wie Urtikaria, Ödem, Hautausschläge und anaphylaktischer Schock nach Verabreichung der Initial- oder Erhaltungsdosis wurde berichtet, insbesondere nach intravenöser Alkeran-Therapie. In seltenen Fällen ist in diesem Zusammenhang auch über Herzstillstand berichtet worden.
2. In der Kombination mit Cyclophosphamid wird der Schweregrad von durch Alkeran verursachten gastrointestinalen Störungen reduziert.
3. Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen wurden bei bis zu 30 % der Patienten, die Alkeran-Filmtabletten in konventioneller oraler Dosierung erhalten haben, berichtet.
4. Vorübergehender, signifikanter Anstieg der Harnstoffwerte im Blut zu Beginn einer Alkeran-Therapie bei Myelom-Patienten mit Nierenschäden.
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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Die Anzeichen einer akuten Überdosierung sind gastrointestinale Erscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Der hauptsächliche toxische Effekt besteht in einer Knochenmarksuppression, die zu Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie führen kann und manchmal in einer Knochenmarksaplasie resultiert.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Während der folgenden 4 Wochen bzw. bis zum Auftreten von Anzeichen der Erholung sollte das Blutbild sorgfältig kontrolliert werden.

Soweit erforderlich, sollten unterstützende Allgemeinmaßnahmen zusammen mit Bluttransfusionen und der Applikation von Thrombozytenkonzentraten eingeleitet werden.

Außerdem kommen Hospitalisierung, Infektionsprophylaxe und die Verabreichung von hämatologischen Wachstumsfaktoren in Betracht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Alkylierende Mittel, 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 Zellteilung verhindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Melphalan ist individuell sehr unterschiedlich sowohl hinsichtlich der Zeit bis zum Nachweis von Melphalan im Plasma (wenige Minuten bis 6 Stunden) als auch bezüglich der maximalen Plasmakonzentration ($c_{\max}$) (zwischen 70 und 630 ng/ml nach oraler Gabe von 0,6 mg/kg).

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

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

Nach der oralen Verabreichung von 0,2 bis 0,25 mg/kg Körpergewicht Melphalan (im Zuge einer Studie mit 18 Patienten) wurde die maximale Plasmakonzentration (Bereich von 87 bis 350 ng/ml) innerhalb von 0,5 bis 2,0 Stunden erreicht.

Durch Einnahme von Alkeran-Filmtabletten unmittelbar nach dem Essen wurde die Dauer bis zur $t_{\max}$ verzögert und die AUC auf Werte zwischen 39 und 54 % reduziert.

Verteilung

Melphalan zeigt eine begrenzte Penetration der Blut-Hirn-Schranke. Mehrere Prüfarzte haben Proben von Rückenmarkflüssigkeit entnommen und konnten in diesen das Arzneimittel nicht nachweisen. Niedrige Konzentrationen (~10 % der Konzentration im Plasma) wurden in einer einzelnen Hochdosisstudie in einer pädiatrischen Population beobachtet.

Elimination

Nach der oralen Verabreichung von 0,6 mg/kg Körpergewicht Melphalan (im Zuge einer Studie mit 13 Patienten) betrug die mittlere terminale Plasmahalbwertszeit für die Elimination 90 ± 57 Minuten, 11 % des Arzneimittels wurden im 24 Stunden-Urin wiedererlangt. Bei 18 Patienten betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach oraler Verabreichung von 0,2 bis 0,25 mg/kg Körpergewicht Melphalan $1,12 \pm 0,15$ Stunden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Melphalan-Clearance kann bei eingeschränkter Nierenfunktion herabgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4)

Ältere Menschen

Für diese Altersgruppe gibt es keine ausreichenden Daten, um Rückschlüsse auf pharmakokinetische Unterschiede zu jüngeren Patienten ziehen zu können (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

Melphalan ist im Tierversuch mutagen. Intramuskuläre Verabreichung von Alkeran (6 und 60 mg/m²) verursachte strukturelle Chromatid- und Chromosomen-Aberrationen in Knochenmarkszellen von Wistar-Ratten.

Melphalan ist bei Tieren genotoxisch.

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 vererbare 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

Cellulose, mikrokristallin;
Crospovidon;
Magnesiumstearat;
kolloidales, wasserfreies Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose;
Titandioxid (E171);
Macrogol

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

Runde, bernsteinfarbene Flasche aus Glas Typ III, mit einem kindersicheren Verschluss aus einer Innenschale aus Polypropylen und einer Außenschale aus weißem hochdichtem Polyethylen. Enthält 25 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sichere Handhabung von Alkeran-Filmtabletten

Die Richtlinien für den Umgang mit zytotoxischen Präparaten für das medizinische Fachpersonal sind zu beachten.

Vorausgesetzt, dass der Tablettenüberzug intakt ist, besteht kein Risiko bei der Handhabung von Alkeran-Filmtabletten.

Die Filmtabletten sollen nicht geteilt werden.

Entsorgung

Bei Entsorgung von Alkeran-Filmtabletten sind die Richtlinien für die Beseitigung gefährlicher (zytotoxischer) Stoffe zu beachten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 13.299

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.10.1966

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten