

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

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

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Alkeran und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Alkeran beachten?
3. Wie ist Alkeran anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Alkeran aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. WAS IST ALKERAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Die Alkeran-Injektion enthält ein Arzneimittel, Melphalan genannt, welches zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Zytostatika bezeichnet werden, und zur Behandlung einer bestimmten Krebsart verwendet wird (auch als Chemotherapie bezeichnet). Es wirkt, indem es die Anzahl von krankhaften Zellen, die Ihr Körper bildet, verringert.

Die Alkeran-Injektion wird verwendet bei:

- **multiplem Myelom** – einer Krebsart, die aus speziellen Zellen des Knochenmarks, sogenannten Plasmazellen, entsteht. Plasmazellen unterstützen die Bekämpfung von Infektionen und Erkrankungen, indem sie Antikörper bilden.

Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie weitere Erklärungen zu diesen Erkrankungen erhalten möchten.

Wenn Sie sich nicht besser oder gar schlechter fühlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON ALKERAN BEACHTEN?**

##### **Alkeran darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Melphalan oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgeführt in Abschnitt 6).
- bei schwerer Verminderung der Blutzellbildung im Knochenmark (schwerer Knochenmarkssuppression).
- wenn Sie stillen

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Alkeran einnehmen.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Alkeran anwenden, wenn:

- Sie jetzt eine Radio- oder Chemotherapie erhalten oder vor kurzem erhalten haben,
- Sie Nierenprobleme haben,
- Sie eine Impfung erhalten werden oder vor kurzem geimpft worden sind. Dies ist erforderlich, da manche Impfungen (wie gegen Kinderlähmung, Masern, Mumps und Röteln) bei Ihnen zu einer Infektion führen können, wenn Sie diese während Ihrer Alkeran-Behandlung erhalten,
- Sie oder Ihre Partnerin planen, schwanger zu werden (siehe auch „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“).
- Sie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (Pille) anwenden. Unter einer solchen Therapie ist bei Patienten mit multiplem Myelom von einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien auszugehen. Wenn Sie gegenwärtig ein solches kombiniertes orales Kontrazeptivum anwenden, sollten Sie zu einer anderen 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.

Alkeran könnte das Risiko für die Entwicklung anderer Arten von Krebs (z. B. solide Sekundärtumoren) bei einer geringen Anzahl von Patienten erhöhen, insbesondere bei Anwendung in Kombination mit Lenalidomid, Thalidomid und Prednison. Wenn Ihnen Alkeran verschrieben wird, sollte Ihr Arzt die Vorteile und Risiken sorgfältig abwägen.

## **Kinder**

Siehe Abschnitt 3

## **Ältere Menschen und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

Siehe Abschnitt 3

## **Anwendung von Alkeran zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies gilt auch für pflanzliche Arzneimittel.

Sie müssen insbesondere mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sprechen, wenn Sie Folgendes erhalten:

- Lebendimpfstoffe (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) ,
- Nalidixinsäure (ein Antibiotikum zur Behandlung von Harnwegsinfektionen),
- Ciclosporin (verwendet zur Vermeidung einer Organ- oder Gewebeabstoßung nach einer Transplantation oder zur Behandlung bestimmter Hauterkrankungen wie Psoriasis und Ekzem oder zur Behandlung von rheumatoider Arthritis).
- Bei Kindern, Busulfan (Anti-Krebs-Mittel)

## **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

### **Schwangerschaft**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenden Sie Alkeran nicht an, wenn Sie planen, ein Kind zu bekommen. Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Verlässliche empfängnisverhütende Maßnahmen müssen angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden, während Sie bzw. Ihr Partner/Ihre Partnerin diese Injektion erhalten.

Wenn Sie bereits schwanger sind, ist es wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor Sie Alkeran anwenden.

### **Stillzeit**

Sie dürfen während der Behandlung mit Alkeran nicht stillen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

### **Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Alkeran kann die Eierstöcke bzw. die Spermien beeinträchtigen. Dies kann zu Unfruchtbarkeit (Unfähigkeit ein Kind zu bekommen) führen. Bei Frauen kann die monatliche Regelblutung ausbleiben (Amenorrhö) und bei Männern kann es zu einem vollständigen Fehlen von Spermien kommen (Azoospermie). Aufgrund der Möglichkeit des Fehlens von Spermien als Ergebnis der Alkeranbehandlung wird Männern geraten, sich vor Beginn der Behandlung bezüglich der Konservierung von Spermien beraten zu lassen. Es wird empfohlen, dass Männer, die eine Behandlung mit Alkeran erhalten, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zeugen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zum Einfluss von Alkeran auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### **Alkeran enthält Natrium.**

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

### **Alkeran enthält Ethanol.**

Das gebrauchsfertige Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung enthält 5 Vol.-% Alkohol (Ethanol); dies entspricht 10 ml Bier oder 4,2 ml Wein und ist für alkoholabhängige Personen schädlich. Dies ist auch bei schwangeren Frauen, Kindern und Hochrisikogruppen, wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie, zu bedenken.

### **Alkeran enthält Propylenglycol.**

Das Arzneimittel enthält den Hilfsstoff Propylenglycol. Dieser kann zu Symptomen führen, die denen nach Einnahme von Alkohol ähnlich sind. Bei Überempfindlichkeit gegenüber dieser Substanz darf Alkeran nicht angewendet werden.

## **3. WIE IST ALKERAN ANZUWENDEN?**

Alkeran sollte Ihnen nur von einem in der Behandlung von Krebs erfahrenen Facharzt verordnet werden.

Alkeran ist ein zytotoxischer Wirkstoff zur Anwendung gemäß den Anweisungen eines in der Verabreichung solcher Wirkstoffe erfahrenen Arztes.

Die Alkeran-Injektion kann folgendermaßen verabreicht werden:

- als Infusion in Ihre Vene
- als Perfusion in einen bestimmten Teil Ihres Körpers durch eine Arterie.

Ihr Arzt entscheidet, welche Menge Alkeran Sie erhalten. Die Alkeran-Menge richtet sich nach:

- Ihrem Körpergewicht bzw. der Körperoberfläche (einer spezifischen Messgröße, die Ihr Körpergewicht und Ihre Körpergröße berücksichtigt)
- anderen Medikamenten, die Sie erhalten
- Ihrer Erkrankung
- Ihrem Alter
- möglichen Nierenproblemen.

Wenn Sie Alkeran erhalten, wird Ihr Arzt regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen. Dies dient dazu, die Anzahl der Zellen in Ihrem Blut zu überprüfen. Aufgrund der Ergebnisse dieser Tests kann Ihr Arzt manchmal Ihre Dosis ändern

#### *Thromboembolische Ereignisse*

Sie sollten mindestens während der ersten 5 Monate der Behandlung eine Thromboseprophylaxe erhalten, insbesondere wenn Sie weitere thrombogene Risikofaktoren aufweisen. Ihr Arzt wird nach sorgfältiger Prüfung Ihrer Risikofaktoren entscheiden, welche Maßnahmen getroffen werden sollten.

Wenn bei Ihnen ein thromboembolisches Ereignis auftritt, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren, da Ihre Behandlung abgebrochen und eine Standard-Antikoagulationstherapie begonnen werden muss. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie die Behandlung mit Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison oder Thalidomid und Prednison oder Dexamethason wieder beginnen sollen, sobald das thromboembolische Ereignis behandelt wurde. Sie sollten die Antikoagulationstherapie während der Melphalan-Behandlung fortsetzen.

#### **Anwendung bei Kindern**

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

#### **Ältere Patienten**

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

Bevor Sie eine Behandlung mit hohen intravenösen Dosen erhalten, wird Ihr Arzt sicherstellen, dass Sie in einem angemessenen Allgemeinzustand sind und ausreichende Organfunktionen haben.

Eine Hochdosistherapie sollte bei Patienten über 70 Jahre nicht mit der maximalen Melphalan-Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> durchgeführt werden, da bei dieser Dosierung eine unakzeptabel hohe Mortalität beobachtet wurde.

#### **Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei konventioneller intravenöser Dosierung und bei einer mittelgradigen Einschränkung der Nierenfunktion muss die anfängliche Dosis um 50 % verringert werden. Ihr Arzt wird die nachfolgende Dosierung abhängig vom Blutbild festlegen.

Bei hohen intravenösen Dosen (100 bis 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) ist es notwendig, die Dosis abhängig vom Grad der Einschränkung der Nierenfunktion und von therapeutischen Erfordernissen zu verringern, außerdem davon, ob eine autologe Knochenmarktransplantation durchgeführt wird. Als Anhaltspunkt kann für eine mäßige bis schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) eine Verringerung der Dosis um 50% angesehen werden. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und eine verstärkte Harnableitung sind ebenfalls notwendig. Ihr Arzt wird Ihnen bei einer noch stärkeren Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) die Behandlung mit hohen Melphalan-Dosen nicht empfehlen.

Wenn Sie an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden, können unter der Behandlung mit Alkeran die Harnstoffwerte im Blut vorübergehend ansteigen und möglicherweise zu einer Schädigung des Knochenmarks führen. Ihr Arzt wird daher die Harnstoffwerte im Blut sorgfältig überwachen.

Über die Dauer der Behandlung entscheidet Ihr Arzt.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Melphalan angewendet haben als Sie sollten**

Ihr Arzt verabreicht Ihnen Melphalan. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Wenn Sie glauben, dass Sie zu viel erhalten haben oder eine Dosis vergessen wurde, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, sprechen Sie mit Ihrem Facharzt oder begeben Sie sich direkt ins Krankenhaus:**

- Eine allergische Reaktion. Die Anzeichen können folgende sein:  
Ausschlag, Knoten oder Nesselausschlag der Haut;  
Schwellung des Gesichts, der Augenlider oder Lippen;  
Plötzliche keuchende Atmung und Engegefühl in der Brust;  
Kollaps (aufgrund von Herzstillstand)
- Jedes Anzeichen von Fieber oder einer Infektion (Halsschmerzen, wundere Mund oder Probleme beim Wasserlassen)
- Jeder **unerwartete** blaue Fleck oder jede **unerwartete** Blutung oder das Gefühl extremer Müdigkeit, Benommenheit oder Atemnot, da dies bedeuten könnte, dass zu wenig Blutkörperchen einer bestimmten Art gebildet werden
- Wenn Sie sich **plötzlich** unwohl fühlen (sogar bei normaler Körpertemperatur)
- Wenn Ihre Muskeln schmerzen, sich steif oder schwach anfühlen **und** Ihr Urin dunkler als normal oder braun bzw. rot ist – wenn Sie Melphalan direkt in Ihren Arm oder Ihr Bein erhalten.

Sprechen Sie mit ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen, die ebenfalls bei diesem Arzneimittel auftreten können, haben:

**Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Personen)**

- Abfall der Anzahl der Blutkörperchen und -plättchen
- Übelkeit, Erbrechen und Durchfall
- Geschwüre im Mund – bei hoher Dosierung von Alkeran
- Haarausfall – bei hoher Dosierung von Alkeran
- Ein kribbelndes oder warmes Gefühl an der Stelle, an der Alkeran gespritzt wurde
- Bei Frauen: Ausbleiben der monatlichen Regelblutung.
- Probleme mit Ihren Muskeln wie Muskelschwund und Muskelschmerzen – wenn Sie Alkeran direkt in Ihren Arm oder Ihr Bein erhalten

**Häufig (betrifft weniger als 1 von 10 Personen)**

- Haarausfall – bei normaler Dosierung von Alkeran
- Hoher Spiegel einer als Harnstoff bezeichneten Chemikalie im Blut – bei Personen mit Nierenproblemen, die wegen eines Myeloms behandelt werden
- Ein Problem mit den Muskeln, was zu Schmerzen, Spannung, Kribbeln, Brennen oder Taubheit führen kann und als Kompartmentsyndrom bezeichnet wird. Dies kann passieren, wenn Sie Alkeran direkt in Ihren Arm oder Ihr Bein erhalten

**Selten (betrifft weniger als 1 von 1.000 Personen)**

- Eine Erkrankung, bei der Sie eine niedrige Anzahl roter Blutkörperchen haben, da diese vorzeitig zerstört werden. Dies kann dazu führen, dass Sie sich sehr müde, atemlos und benommen fühlen, Kopfschmerzen bekommen oder sich Ihre Haut oder Ihre Augen gelb färben
- Lungenprobleme, durch die Sie unter Umständen husten oder keuchen müssen und Ihnen das Atmen schwerfällt
- Leberprobleme, die sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen oder Gelbsucht (gelbe Verfärbung des Augenweißes und der Haut) verursachen können
- Geschwüre im Mund – bei normaler Dosierung von Alkeran
- Hautausschlag oder juckende Haut

**Nicht bekannt (Häufigkeit kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)**

- Bei Männern: Fehlen von Spermien im Samen (Azoospermie)
- Leukämie – Blutkrebs

- Absterben von Muskelgewebe (Muskelnekrose)
- Auflösung von Muskelfasern (Rhabdomyolyse)
- Tiefe Venenthrombose (Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombus) in einer tiefen Vene, vorwiegend in den Beinen) und Lungenembolien (eine Blockade der Hauptschlagader der Lunge oder ihrer Äste durch ein Blutgerinnsel, das sich losreißt und in die Lunge wandert)

Wenn sich irgendeine der Nebenwirkungen verschlimmert oder Sie irgendwelche Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt anzeigen beim:

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

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. WIE IST ALKERAN AUFZUBEWAHREN?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht im Kühlschrank aufbewahren. Bewahren Sie die Durchstechflasche im Umkarton auf, um sie vor Licht zu schützen.

Ihre Melphalan-Injektion wird vom medizinischen Fachpersonal zubereitet. Sobald sie zubereitet wurde, sollte sie sofort verwendet werden und darf nicht aufbewahrt oder gekühlt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was Alkeran enthält**

- Der Wirkstoff ist Melphalan.  
 Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Melphalan als Melphalanhydrochlorid.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
*Durchstechflasche mit Trockensubstanz:* Povidon, Salzsäure.  
*Durchstechflasche mit 10 ml Lösungsmittel:* Natriumcitrat, Ethanol 96 %, Propylenglycol und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Alkeran aussieht und Inhalt der Packung**

Alkeran 50 mg i.v. ist in einer Packung mit einer Durchstechflasche mit Trockensubstanz zur Herstellung einer Injektionslösung oder einer Infusionslösung (braune Kappe) und einer Durchstechflasche mit 10 ml Lösungsmittel erhältlich (N1).

#### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

*Pharmazeutischer Unternehmer:*

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland  
Tel: +49 3056 796 862

*Mitvertrieb:*

Aspen Germany GmbH, Montglasstraße 14, 81679 München, Deutschland

*Hersteller:*

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Strada Provinciale Asolana 90, San Polo di Torrile, Parma 43056, Italien

-----

-----

#### **Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

*Weitere Hinweise zum Abschnitt Art der Anwendung*

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

#### **Präsentation**

Alkeran 50 mg i.v. wird als Einheitspack, bestehend aus seiner Durchstechflasche mit gefriergetrockneter Trockensubstanz und einer Durchstechflasche mit einem Lösungs- und Verdünnungsmittel zur Verfügung gestellt. Jede Durchstechflasche Alkeran 50 mg i.v. enthält das Äquivalent von 50 mg Melphalan in Form von Hydrochlorid als sterile, weiße bis cremefarbene, gefriergetrocknete Trockensubstanz, die 20 mg Povidon K12 enthält. Jede Durchstechflasche mit Lösungs- und Verdünnungsmittel liefert 10 ml einer Pufferlösung, die 60 % v/v Propylenglycol mit Natriumcitrat und Ethanol enthält.

#### **Anwendung**

Alkeran 50 mg i.v. kann mit konventionellen intravenösen Dosierungen für die folgenden Behandlungen verwendet werden:

**Multiple Myelom:** Alkeran 50 mg i.v., entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Medikamenten, ist bei der Behandlung von multiplen Myelomen genauso wirksam wie die orale Formulierung. Bei bis zu 50 Prozent der Patienten, die Alkeran 50 mg i.v. in hohen Dosen erhielten, wurde eine komplette Remission erreicht, sowohl mit als auch ohne autologe Knochenmarktransplantation, entweder als Erstlinienbehandlung oder um das Ansprechen auf eine konventionelle zytoreduktive Chemotherapie zu festigen.

#### **Dosierung und Verabreichung**

Alkeran 50 mg i.v. ist ein zytotoxisches Medikament, das zur allgemeinen Klasse der Alkylanzien gehört. Es sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die in der Behandlung maligner Erkrankungen mit solchen Wirkstoffen Erfahrung haben. Da Alkeran 50 mg i.v. myelosuppressiv ist, sind regelmäßige Blutbilder während der Therapie unerlässlich und die Dosierung sollte bei Bedarf verzögert oder angepasst werden (siehe *Vorsichtsmaßnahmen*).

#### **Thromboembolische Ereignisse**

Mindestens während der ersten 5 Monate der Behandlung sollte insbesondere bei Patienten mit weiteren thrombogenen Risikofaktoren eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden. 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.

**Multiplres Myelom:** Alkeran 50 mg i.v. wurde intermittierend entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Medikamenten in Dosen zwischen 8 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und 30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und Intervallen von 2 bis 6 Wochen angewendet. Weiterhin wurde Prednison in eine Vielzahl an Schemata aufgenommen.

Bei der Anwendung als Monotherapie sind 0,4 mg/kg Körpergewicht (16 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) mit Wiederholungen in angemessenen Intervallen (z. B. einmal alle 4 Wochen) ein übliches intravenöses Dosierungsschema, vorausgesetzt die Blutwerte des peripheren Blutes haben sich in diesem Zeitraum erholt.

Schemata mit hohen Dosen verwenden im Allgemeinen einzelne intravenöse Dosen von 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (etwa 2,5 bis 5,0 mg/kg Körpergewicht), bei höheren Dosen als 140 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche werden autologe Knochenmarktransplantationen allerdings unerlässlich. Bei einer Niereninsuffizienz sollte die Dosis um fünfzig Prozent reduziert werden (siehe *Dosierung bei Niereninsuffizienz*). Angesichts der schweren Myelosuppression durch hohe Dosen Alkeran 50 mg i.v. sollte die Behandlung auf spezialisierte Zentren mit entsprechender Ausstattung beschränkt sein und nur von erfahrenen Klinikern verabreicht werden (siehe *Vorsichtsmaßnahmen*).

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 peripheren venösen Zugang sollte über einen zentralen venösen Katheter appliziert werden.

Bei der Hochdosis-Therapie mit oder ohne autologe Knochenmarktransplantation wird empfohlen, Alkeran 50 mg i.v. über einen zentralen venösen Zugang zu verabreichen.

Details zur Perfusionstechnik sind in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben, die auf Anfrage zur Verfügung steht.

**Pädiatrische Population:** Melphalan ist in der konventionellen Dosierung bei Kindern und Jugendlichen nur selten indiziert, und es können keine Aussagen zu Dosierungsrichtlinien gemacht werden.

**Ältere Personen:** Obwohl Melphalan bei älteren Personen häufig in konventionellen Dosierungen verwendet wird, liegen keine spezifischen Informationen zu seiner Verabreichung an diese Patientenuntergruppe vor. Die Erfahrung in der Anwendung hoher Dosen Melphalan bei älteren Patienten ist begrenzt. Es sollte daher berücksichtigt werden, vor Verabreichung einer Melphalan-Injektion bei älteren Patienten einen angemessenen Leistungsstatus und eine angemessene Organfunktion sicherzustellen.

**Dosierung bei Niereninsuffizienz:** Die Melphalan-Clearance, auch wenn sie unterschiedlich ist, ist bei Niereninsuffizienz reduziert. Wenn Melphalan-Injektionen in konventionellen intravenösen

Dosierungen (8 bis 40 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) verabreicht werden, wird empfohlen, dass die Einleitungs-dosis bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz um 50 % reduziert wird und die nachfolgende Dosierung gemäß dem Grad der hämatologischen Suppression bestimmt wird.

Bei höheren intravenösen Dosen Melphalan (100 bis 240 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) hängt die Notwendigkeit einer Dosisreduktion vom Grad der Niereninsuffizienz ab, davon, ob autologe Knochenmarkstammzellen reinfundiert werden sowie vom therapeutischen Bedarf. Als Richtwert ist bei einer moderaten bis schweren Niereninsuffizienz (EDTA-Clearance 30 bis 50 ml/min) eine Dosisreduktion von 50 % üblich. Eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und forcierte Diurese sind ebenfalls notwendig. Bei Patienten mit einer schwereren Niereninsuffizienz (EDTA-Clearance von weniger als 30 ml/min) werden hohe Melphalan-Dosen nicht empfohlen.

### **Kontraindikationen, Warnhinweise usw.**

#### **Kontraindikationen:**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Knochenmarkssuppression (Leukozyten < 2000/mm<sup>3</sup>, Thrombozyten < 50.000/mm<sup>3</sup>)
- Stillzeit

**Vorsichtsmaßnahmen:** 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 Wirten hervorrufen. Daher werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Alkeran 50 mg i.v. kann zu lokalen Gewebeschäden führen, wenn es zu einer Extravasation kommt. Daher sollte es nicht als direkte Injektion in eine periphere Vene verabreicht werden. 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. Angesichts der damit verbundenen Gefahren und dem Ausmaß der erforderlichen unterstützenden Versorgung sollte die Behandlung auf spezialisierte Zentren mit entsprechender Ausstattung beschränkt sein und nur von erfahrenen Klinikern verabreicht werden.

Bei Patienten, die hohe Dosen Alkeran 50 mg i.v. erhalten, sollte eine prophylaktische Verabreichung von Antiinfektiva, die Verabreichung von Blutprodukten nach Bedarf und die Erhaltung einer hohen Nierenleistung im Zeitraum unmittelbar nach Verabreichung von Alkeran 50 mg i.v. durch Flüssigkeitszufuhr und forcierte Diurese in Erwägung gezogen werden.

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

Alkeran 50 mg i.v. sollte BEI RAUMTEMPERATUR durch Rekonstitution der gefriergetrockneten Trockensubstanz mit dem beigefügten Lösungs- und Verdünnungsmittel vorbereitet werden. Es ist wichtig, dass die Trockensubstanz und das Lösungsmittel **vor der Herstellung** der Lösung **Raumtemperatur** aufweisen. Wenn das Lösungs- und Verdünnungsmittel bei kalten Temperaturen verwendet wird, kann es sein, dass sich die gefriergetrocknete Alkeran-Trockensubstanz nicht richtig rekonstituiert werden kann, was an nicht gelösten Partikeln zu beobachten ist .

10 ml des Trägerstoffs sollten schnell und in einer einzigen Menge in die Durchstechflasche mit der gefriergetrockneten Trockensubstanz hinzugefügt werden und 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. Ein zu langsames Hinzufügen des Verdünners und ein verzögerter Beginn des Schüttelns können zur Bildung nicht löslicher 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 erhaltene Lösung enthält in 1 ml 5 mg wasserfreies Melphalan und hat einen pH-Wert von ca. 6,5.

***Parenterale Verabreichung:*** Alkeran 50 mg i.v. ist ausschließlich für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Es wird empfohlen, dass Alkeran 50 mg i.v. langsam in eine schnelllaufende Infusionslösung über ein gereinigtes Portsystem zur intravenösen Injektion verabreicht wird.

Falls eine direkte Injektion in eine schnelllaufende Infusionslösung nicht möglich ist, kann Alkeran 50 mg i.v. auch verdünnt in einem Infusionsbeutel verabreicht werden.

Alkeran 50 mg i.v. sollte nur zusammen mit Natriumchlorid-Infusionslösungen 0,9 % verabreicht werden. Es ist nicht kompatibel mit Infusionslösungen, die Dextrose enthalten.

In verdünnten Infusionslösungen hat Melphalan nur eine begrenzte Haltbarkeit und die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt bei Temperaturerhöhung rasch zu. Die Lösung sollte daher erst unmittelbar vor der Anwendung hergestellt werden. 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.

***Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung***  
Nach Herstellen sofort zu verwenden!

Alkeran 50 mg i.v. verfügt über eine begrenzte Stabilität und sollte unmittelbar vor dem Gebrauch zubereitet werden. Jede nichtverwendete Lösung, die nach einer Stunde noch übrig ist, sollte entsorgt werden. Die rekonstituierte Lösung sollte nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden, da dies zu einer Präzipitation führt.

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***

Alkeran 50 mg i.v. ist gemäß den entsprechenden lokalen Gesetzen zu entsorgen.

#### ***Überdosierung***

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

Soweit erforderlich, sollten allgemein unterstützende Maßnahmen zusammen mit entsprechenden Blut- und Thrombozytentransfusionen eingeleitet werden. Außerdem kommen eine Klinikaufnahme, ein 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 engmaschig bis zu einem Nachweis einer Erholung überwacht werden.

*Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung*  
Die Handhabung von Alkeran 50 mg i.v. sollte sich nach lokal genehmigten Richtlinien zur Handhabung zytotoxischer Medikamente richten.

**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 Blutwerte können auch nach Abbruch der Therapie weiterhin abfallen, deswegen sollte die Behandlung bei den ersten Anzeichen eines abnorm hohen Abfalls der Leukozyten oder Thrombozyten vorübergehend unterbrochen werden. Angesichts der erhöhten Knochenmarktoxizität sollte Alkeran 50 mg i.v. bei Patienten, die sich kürzlich einer Radio- oder Chemotherapie unterzogen haben, mit Vorsicht angewendet werden.

**Niereninsuffizienz:** Die Clearance von Alkeran 50 mg i.v. kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die auch eine urämische Knochenmarkssuppression haben können, eingeschränkt sein. Daher kann eine Dosisreduktion notwendig sein (siehe *Dosierung und Verabreichung*) und diese Patienten sollten engmaschig auf einen Anstieg der Harnstoffwerte im Blut überwacht werden (siehe *Nebenwirkungen und unerwünschte Wirkungen*).

**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 zuverlässigen kontrazeptiven Methoden 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.

**Mutagenität:** Alkeran 50 mg i.v. ist bei Tieren mutagen und bei Patienten, die mit diesem Medikament behandelt wurden, wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

**Kanzerogenität:** Akute myeloische Leukämie (AML) und myeloplastische Syndrome (MDS). Es wurde berichtet, dass Alkeran 50 mg i.v., ebenso wie andere Alkylanzien, leukämogen ist, insbesondere bei älteren Patienten nach einer langen Kombinationstherapie und Radiotherapie. Nach der Behandlung mit Melphalan bei Erkrankungen wie Amyloidose, malignes Melanom, multiples Melanom, Makroglobulinämie, Kältehämagglutinationskrankheit und Ovarialkarzinom wurden Fälle akuter Leukämie berichtet.

Ein Vergleich von Patienten mit Ovarialkarzinom, die Alkylanzien erhielten, mit denen, die keine erhielten, zeigte, dass die Anwendung von Alkylanzien, einschließlich Melphalan, das Auftreten einer akuten Leukämie signifikant erhöht.

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.

**Wirkungen auf die Fertilität:** Melphalan kann die Ovarienfunktion bei prämenopausalen Frauen unterdrücken, was bei einer erheblichen Anzahl an Patientinnen zu Amenorrhö führt. Es gibt Nachweise aus einigen Tierstudien, dass Melphalan unerwünschte Wirkungen auf die Spermatogenese haben kann (siehe auch Fertilitätsstudien). 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, während der Behandlung mit Melphalan und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit einer

durch die Melphalanbehandlung hervorgerufenen irreversiblen Unfruchtbarkeit vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

**Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit:**

Wie bei allen zytotoxischen Chemotherapien sollten, wenn einer der Partner Melphalan erhält, Verhütungsmaßnahmen angewandt werden.

Die Anwendung von Melphalan sollte, soweit möglich, während einer Schwangerschaft vermieden werden, insbesondere während des ersten Trimesters. In jedem Einzelfall muss der mögliche Schaden für den Fötus gegen den erwarteten Nutzen für die Mutter abgewogen werden.

Während der Behandlung mit Melphalan darf nicht gestillt werden.

**Teratogenität:** Das teratogene Potenzial von Melphalan wurde nicht untersucht. Aufgrund seiner mutagenen Eigenschaften und der strukturellen Ähnlichkeit zu bekannten teratogenen Präparaten ist es möglich, dass Melphalan bei Kindern von Patienten, die mit diesem Medikament behandelt werden, zu Geburtsfehlern führt.

**Nebenwirkungen und unerwünschte Wirkungen:** Nebenwirkungen können je nach Indikation, Dosierung sowie in Kombination mit anderen Therapeutika unterschiedlich häufig auftreten. Die Klassifizierung der Häufigkeiten: sehr häufig  $\geq 1/10$ , häufig  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , gelegentlich  $\geq 1/1000$  und  $< 1/100$ , selten  $\geq 1/10,000$  und  $< 1/1000$ , sehr selten  $< 1/10,000$ , 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, 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 <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> )
Skelettmuskulatur- und Bindegeweserkrankungen <sup>3</sup>	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 <sup>4</sup>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Amenorrhö
	Nicht bekannt	Azoospermie
Gefäßerkrankungen <sup>5</sup>	Nicht bekannt	Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Subjektive und vorübergehende Hitzewallungen und/oder Parästhesien an der Verabreichungsstelle, Fieber

- 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.
- 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).
- Nur mit Melphalan-Infusion nach Verabreichung einer regionalen Perfusion in der Extremität.
- Bei Myelom-Patienten mit Nierenschädigung wurden in den frühen Stadien der Melphalan-Therapie temporäre signifikante Zunahmen des Harnstoffs im Blut festgestellt.
- 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).

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:** Bei immunsupprimierten Personen werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Nalidixinsäure hat zusammen mit hohen Dosen intravenösen Melphalans aufgrund von blutender Enterokolitis zu Todesfällen bei Kindern geführt. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion wurde bei Patienten mit Knochenmarktransplantation beschrieben, die mit hohen Dosen intravenösen Melphalans behandelt wurden und die anschließend Ciclosporin zur Verhinderung eines Graft-versus-host-Syndroms erhielten. Bei Kindern und Jugendlichen wurde für das Busulfan-Melphalan-Schema berichtet, dass die Gabe von Melphalan innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Busulfan Gabe einen Einfluss auf die Entstehung von Toxizitäten haben kann.

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

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

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

**Präklinische Daten zur Sicherheit: 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 auch Fertilitätsstudien).

### **Pharmazeutische Vorsichtsmaßnahmen**

*Injektionseinzelpackung:* Unter 30 °C lagern. Vor Licht schützen. Nicht im Kühlschrank aufbewahren. Überschüssiges Alkeran 50 mg i.v. sollte gemäß den lokal geltenden behördlichen Anforderungen für die Entsorgung zytotoxischer Medikamente vernichtet werden.

Die übliche Vorgehensweise beim Umgang mit antineoplastischen Substanzen und ihrer Entsorgung ist zu beachten:

- Die Mitarbeiter sind in der Rekonstitution des Medikaments zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Das Personal sollte bei der Rekonstitution des Präparats geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen.
- Alle Gegenstände, die zur Verabreichung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich der Handschuhe, sind in Abfallbehältern für kontaminiertes Material einer Hochtemperaturverbrennung zuzuführen. Flüssigabfall kann mit viel Wasser abgeleitet werden.

Falls Alkeran 50 mg i.v. versehentlich in die Augen kommt, ist **sofort** eine 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 danach sicher entsorgt werden muss. Die kontaminierten Flächen müssen mit reichlich Wasser abgewaschen werden.

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im November 2018.**

[Aspen-Logo]