

**Zertifikat eines pharmazeutischen Produkts<sup>1</sup>**

Dieses Zertifikat entspricht der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen Form (Allgemeine Hinweise und Erläuterungen beigelegt).

Nr. des Zertifikats: 2020/112

Ausführendes (zertifizierendes) Land: Deutschland

Einführendes (anforderndes) Land: **Republik El Salvador**

1. Name und Darreichungsform des Produkts:  
Alkeran 2 mg Filmtabletten, Filmtabletten
- 1.1 Wirkstoff(e)<sup>2</sup> und Menge(n) pro Dosierungseinheit<sup>3</sup>:  
Melphalan, 1 Filmtablette enthält 2 mg Melphalan

Komplette qualitative Zusammensetzung inklusive Hilfsstoffe siehe Anlage.<sup>4</sup>

- 1.2 Ist dieses Produkt für ein Inverkehrbringen im Ausfuhrland zugelassen?<sup>5</sup>  
☒ ja ☐ nein  
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

- 1.3 Ist dieses Produkt gegenwärtig im Ausfuhrland im Handel?  
☒ ja ☐ nein ☐ unbekannt  
(bitte Zutreffendes ankreuzen)

Wenn die Antwort von 1.2 „ja“ ist, mit Abschnitt 2A weitermachen und Abschnitt 2B überspringen.

Wenn die Antwort von 1.2 „nein“ ist, Abschnitt 2A überspringen und mit Abschnitt 2B weitermachen.<sup>6</sup>

- 2A.1 Zulassungsnummer des Produktes<sup>7</sup> und Ausstellungsdatum:  
6101824.00.00, 12.03.2003
- 2A.2 Zulassungsinhaber (Name und Adresse):  
Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, Irland

**Certificado de un producto farmaceutico<sup>1</sup>**

Este certificado está de acuerdo con el formato por la Organización Mundial de la Salud.

No. De este certificado:

País exportador (certificador): Alemania

País importador (solcitante): **República de El Salvador**

1. Nombre y forma farmacéutica del producto:  
Alkeran, 2 mg comprimido recubierto con película
- 1.1 Principio(s) activo(s)<sup>2</sup> y cantidad(es) por unidad de dosis<sup>3</sup>:  
Melfalán, 1 comprimido recubierto con película contiene 2mg de melfalán

Para la composición completa inclusive excipientes, ver anexo<sup>4</sup>:

- 1.2 ¿Está este producto autorizado para ser puesto en el mercado en el país exportador?<sup>5</sup>  
☒ sí ☐ no  
(marcar según corresponda)

- 1.3 ¿Está este producto realmente en el mercado del país exportador?  
☒ sí ☐ no ☐ se desconoce  
(marcar según corresponda)

Si la respuesta a 1.2. es sí, continuar con la sección 2A y omitir la sección 2B.

Si la respuesta a 1.2. es No omitir la sección 2A y continuar con la sección 2B<sup>6</sup>:

- 2A.1 Número de la autorización<sup>7</sup> del producto y fecha de emisión:  
6101824.00.00, 12.03.2003
- 2A.2 Titular de la autorización del producto (nombre y dirección):  
Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, Irlanda



2A.3 Status des Zulassungsinhabers:<sup>8</sup>

☐ a ☐ b ☒ c

(bitte zutr. Kategorie eintragen wie in Anm. 8 angg.)

2A.3.1 Für die Kategorien b und c Name und Adresse des Herstellers der Darreichungsform angeben:<sup>9</sup>

Excella GmbH & Co. KG  
Nürnberger Strasse 12  
90537 Feucht  
Deutschland

2A.4 Ist eine Zusammenfassung der Zulassungsgrundlagen beigelegt?<sup>10</sup>

☐ ja ☒ nein

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2A.5 Ist die beigelegte, offiziell anerkannte Produktinformation vollständig und in Übereinstimmung mit der Zulassung?<sup>11</sup>

☒ ja ☐ nein ☐ nicht beigelegt

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2A.6 Antragsteller des Zertifikats, wenn nicht identisch mit dem Zulassungsinhaber (Name und Adresse):<sup>12</sup>

2B.1 Antragsteller des Zertifikats (Name und Adresse):

2B.2 Status des Antragstellers:

☐ a ☐ b ☐ c

(bitte zutreffende Kategorie eintragen wie in Anmerkung 8 angegeben)

2B.2.1 Für die Kategorien b und c Name und Adresse des Herstellers der Darreichungsform angeben:<sup>9</sup>

2B.3 Warum fehlt die Genehmigung für das Inverkehrbringen?

☐ nicht verlangt ☐ nicht erbeten  
☐ in Bearbeitung ☐ abgelehnt

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

2B.4 Bemerkungen:<sup>13</sup>

3. Führt die zertifizierende Behörde regelmäßige Inspektionen des Herstellungsbetriebs durch, in dem die Darreichungsform produziert wird?

☐ ja ☐ nein ☒ nicht zutreffend<sup>14</sup>

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

Wenn „nein“ oder „nicht zutreffend“ mit Frage 4 weitermachen.

2A.3 Condición del titular de la autorización de producto:<sup>8</sup>

☐ a ☐ b ☒ c

(marcar la categoría que corresponda según se denota en la nota 8)

2A.3.1 Para las categorías b y c, el nombre y la dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es:<sup>9</sup>

Excella GmbH & Co. KG  
Nuernberger Strasse 12  
90537 Feucht  
Alemania

2A.4 ¿Se adjunta "summary basis for approval"?<sup>10</sup>

☐ sí ☒ no

(marcar según corresponda)

2A.5 La información de las condiciones de aprobación del producto que se adjunta, ¿es completa y conforme con la autorización?<sup>11</sup>

☒ sí ☐ no ☐ no se proporcionan

(marcar según corresponda)

2A.6 Solicitante del certificado, si es diferente del titular de la autorización (nombre y dirección):<sup>12</sup>

2B.1 Solicitante del certificado (nombre y dirección):

2B.2 Condición del solicitante:

☐ a ☐ b ☐ c

(selectionner la catégorie applicable, parmi celles qui figurent dans la note N 8)

2B.2.1 Para las categorías (b) y (c), el nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es:<sup>9</sup>

2B.3 ¿Por qué no se dispone de la autorización de comercialización?

☐ no necesaria ☐ no solicitada  
☐ en evaluación ☐ denegada

(marcar según corresponda)

2B.4 Comentarios:<sup>13</sup>

3. La Autoridad certificadora, ¿efectúa inspecciones periódicas de la planta de fabricación en la que se produce la forma farmacéutica?

☐ sí ☐ no ☒ no procede<sup>14</sup>

(marcar según corresponda)

Si no procede, continuar con la pregunta 4.



Condición del titular de la autorización  
que corresponda según se  
al nombre y la  
duce la forma

Institut  
Arzneimittel  
Medizinprodukte

- 3.1 Zeiträume der regelmäßigen Inspektionen (Jahre):
- 3.2 Wurde die Herstellung dieses Darreichungsform-Typs inspiziert? ☐ ja ☐ nein  
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
- 3.3 Entsprechen die Einrichtungen und Abläufe den GMP, wie von der Weltgesundheitsorganisation empfohlen?<sup>15</sup>  
☐ ja ☐ nein ☐ nicht zutreffend<sup>14</sup>  
(bitte Zutreffendes ankreuzen)
4. Genügt der zertifizierenden Behörde die vom Antragsteller eingereichte Information - die Herstellung des Produkts betreffend - in allen Punkten?<sup>16</sup> ☒ ja ☐ nein  
(bitte Zutreffendes ankreuzen)  
Wenn nein, bitte erklären:

Adresse der zertifizierenden Behörde:

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte**  
**Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3**  
**53175 Bonn**  
**Deutschland**

Telefonnummer: +49 (0)228 99-307-0  
Faxnummer: +49 (0)228 99-307-5207

Name der befugten Person:

Dr. M. Horn  
Dir. und Prof.

Unterschrift:

Stempel und Datum: 27. Mai 2020



- 3.1 Periodicidad de las inspecciones rutinarias (años):
- 3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? ☐ sí ☐ no  
(marcar según corresponda)
- 3.3 ¿Las instalaciones y procesos cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura como recomienda la Organización Mundial de la Salud?<sup>15</sup> ☐ sí ☐ no ☐ non procede<sup>14</sup>  
(marcar según corresponda)
4. ¿La información presentada por el solicitante satisface a la Autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto?<sup>16</sup> ☒ sí ☐ no  
(marcar según corresponda)  
Si la respuesta es No, explicar:

Dirección de la autoridad certificadora:

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte**  
**Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3**  
**53175 Bonn**  
**Alemania**

Teléfono: +49 (0)228 99-307-0  
Fax: +49 (0)228 99-307-5207

Nombre de la persona autorizada:

Firma:

Sello y fecha:



### Allgemeine Hinweise

Bitte beachten Sie die Leitlinien für die vollständigen Anweisungen zum Ausfüllen dieses Formulars und für Informationen zur Anwendung des Systems. Diese Formulare werden in computergerechter Form angeboten. Sie sollten immer in Papierform mit Antworten - vorzugsweise gedruckt, nicht handschriftlich - übermittelt werden.

Zusätzliche Blätter zur Unterbringung von Erläuterungen und Erklärungen sollten, wenn nötig, beigelegt werden.

### Erläuterungen

- 1 Dieses Zertifikat in der von der WHO empfohlenen Form weist den Status des pharmazeutischen Produkts und des Antragstellers für dieses Zertifikat im Ausfuhrland nach. Es ist nur für ein Produkt vorgesehen, das sich Herstellungsvoraussetzungen und zugelassene Informationen für verschiedene Darreichungsformen und Dosierungsstärken unterscheiden können.
- 2 Benutzen Sie, wenn möglich, internationale (INNs, International Nonproprietary Names) oder nationale Nicht-Markennamen.
- 3 Die Zusammensetzung (komplette Zusammensetzung) der Darreichungsform sollte auf dem Zertifikat angegeben oder beigelegt werden.
- 4 Details der mengenmäßigen Zusammensetzung werden bevorzugt, aber ihre Bekanntgabe ist abhängig von der Zustimmung des Zulassungsinhabers.
- 5 Wenn zutreffend, fügen Sie alle Einzelheiten einer Einschränkung den Verkauf, Vertrieb oder die Verabreichung des Produkts betreffend, wie in der Produktzulassung spezifiziert, bei.
- 6 Die Abschnitte 2A und 2B schließen sich gegenseitig aus.
- 7 Geben Sie an, wenn zutreffend, ob die Zulassung vorläufig ist, oder ob das Produkt noch nicht zugelassen ist.
- 8 Erläutern Sie, ob die für das Inverkehrbringen des Produktes verantwortliche Person
  - a) die Darreichungsform herstellt;
  - b) eine von einer unabhängigen Firma hergestellte Darreichungsform verpackt und/oder etikettiert oder
  - c) mit keinem der o.a. befasst ist.
- 9 Diese Angaben können nur nach Absprache mit dem Zulassungsinhaber oder im Falle eines nicht zugelassenen Produkts mit dem Antragsteller erteilt werden. Ein Nichtausfüllen dieses Abschnittes zeigt, daß die betroffene Partei nicht der Einfügung dieser Informationen zugestimmt hat.

Es soll angemerkt werden, dass Informationen über den Produktionsort Bestandteil der Produktzulassung sind.

### Instrucciones Generales

Para más amplias informaciones sobre el Sistema OMS y los conceptos que aparecen en el certificado, consulte la documentación de OMS. El formato del certificado es una versión informatizada. Los certificados tienen que ser propuestos con las anotaciones impresas en lugar que escritas a mano.

Si necesario, se agregarán hojas adicionales para proporcionar aclaraciones y comentarios.

### Notas explicativas

- 1 Este certificado, cuyo formato cumple con las recomendaciones de la OMS, describe la situación en el país exportador de un producto y de quien solicita el certificado. Cada certificado se refiere a una única presentación porque la fabricación y la situación regulatoria puede ser diferente para diferentes formas y concentraciones.
- 2 Use, cuando posible, la Denominación Común Internacional (DCI) u otra denominación no protegida.
- 3 La composición completa de la forma farmacéutica debe aparecer en el certificado o ser anexada.
- 4 Es preferible proporcionar la fórmula cuali-cuantitativa completa si el titular de la autorización de comercialización (registro) lo permite.
- 5 Cuando corresponda, proporcionar información sobre restricciones de venta, distribución, o uso del producto que se aplican en el país exportador.
- 6 Las secciones 2A y 2B se excluyen recíprocamente.
- 7 Indicar, cuando corresponda, si la autorización de comercialización es provisoria o el producto aun no está aprobado.
- 8 Especificar si la persona responsable de la comercialización:
  - a. fabrica la forma farmacéutica final;
  - b. empaca y/o etiqueta una forma fabricada por otra empresa; ó
  - c. no realiza ninguna de las operaciones arriba mencionadas.
- 9 Esta información puede ser proporcionada solamente cuando el titular de la autorización de comercialización o, en el caso de productos sin autorización, el solicitante del certificado lo permita. La ausencia de esta información indica que la persona correspondiente no ha permitido su inclusión. Cabe subrayar que la información sobre el lugar de fabricación es parte de la autorización de comercialización. Si ese lugar cambia, la autorización debe ser actualizada o dejará de ser válida.



Wenn der Produktionsort gewechselt wird, muß die Zulassung auf den neuen Stand gebracht werden oder sie verliert ihre Gültigkeit.

- 10 Dieses bezieht sich auf das Dokument, wie ausgestellt von einigen nationalen Zulassungsbehörden, das die technischen Grundlagen zusammenfasst, auf denen die Zulassung basiert.
  - 11 Dieses bezieht sich auf die Produktinformation, genehmigt durch die zuständige nationale Aufsichtsbehörde, wie z.B. eine "Zusammenfassung der Produkteigenschaften" (SPC).
  - 12 Unter diesen Umständen wird vom Zulassungsinhaber die Erlaubnis zum Ausstellen des Zertifikats benötigt. Diese Erlaubnis muß der Behörde vom Antragsteller vorgelegt werden.
  - 13 Bitte erläutern Sie Begründung des Antragstellers, warum keine Registrierung angefordert wurde:
    - (a) das Produkt wurde ausschließlich für die Behandlung von Erkrankungen - insbesondere Tropenkrankheiten - entwickelt, die im Ausfuhrland nicht endemisch sind;
    - (b) das Produkt wurde neu formuliert im Hinblick auf eine Verbesserung der Stabilität unter Tropenbedingungen;
    - (c) das Produkt wurde neu formuliert, um Hilfsstoffe, die im Einfuhrland nicht zum Gebrauch in pharmazeutischen Produkten zugelassen sind, zu entfernen;
    - (d) das Produkt wurde neu formuliert, um für einen Wirkstoff eine andere Dosierungsobergrenze zu erreichen;aus irgendwelchen anderen Gründen, bitte erläutern.
  - 14 Nicht zutreffend bedeutet, dass die Herstellung in einem anderen als dem das Produktzertifikat ausstellenden Land stattfindet und die Inspektion im Auftrag des Herstellungslandes durchgeführt wird.
  - 15 Die Anforderungen an Gute Praktiken bei der Herstellung und Qualitätskontrolle von Arzneimitteln, auf die im Zertifikat Bezug genommen wird, sind im 32. Bericht des Expertenausschusses für Spezifikationen für pharmazeutische Zubereitungen (WHO-Fachschriftenreihe Nr. 823, 1992, Anlage 1<sup>1)</sup>) enthalten. Speziell für biologische Produkte zutreffende Empfehlungen wurden durch den WHO Expertenausschuss für biologische Standardisierung (WHO-Fachschriftenreihe, Nr. 822, 1992, Anlage 1<sup>1)</sup>) formuliert.
  - 16 Dieser Abschnitt sollte vervollständigt werden, wenn der Zulassungsinhaber oder Antragsteller dem Status (b) oder (c), wie unter Nr. 8 oben beschrieben, entspricht. Dies ist besonders wichtig, wenn ausländische Vertragspartner in die Herstellung des Arzneimittels eingebunden sind. Unter diesen Umständen sollte der Antragsteller die zertifizierende Behörde entsprechend unterrichten, um die Vertragsparteien, die für die einzelnen Herstellungsstufen des Fertigarzneimittels verantwortlich sind und den Umfang und die Art der Kon-
- 10 Esto se refiere al documento, que algunas autoridades acostumbran preparar, que constituye la base técnica sobre la cual se ha emitido la autorización de comercialización.
  - 11 Esto se refiere a la información sobre el producto (indicaciones, contraindicaciones, etc.) aprobada por la autoridad competente.
  - 12 En este caso, es necesario que el titular de la autorización de comercialización permita que se otorgue el certificado. El solicitante debe obtener este permiso.
  - 13 Indicar por cual razón el solicitante no ha pedido autorización de comercialización:
    - (a) el producto ha sido desarrollado exclusivamente para tratar enfermedades - sobre todo tropicales - que no son endémicas en el país exportador;
    - (b) el producto ha sido reformulado para mejorar su estabilidad en clima tropical;
    - (c) el producto ha sido reformulado para excluir excipientes que no son aceptados en el país importador;
    - (d) el producto ha sido reformulado para respetar límites máximos diferentes para un ingrediente activo;
    - (e) otra razón, por favor explicar.
  - 14 No se aplica significa que la fabricación tiene lugar en un país diferente del que emite el certificado y la inspección es responsabilidad de la autoridad del país de fabricación.
  - 15 Los requisitos para buenas prácticas en la fabricación y el control de calidad de medicamentos mencionados en el certificado son los incluidos en trigésimo-segundo informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 823, 1992, Anexo 1). Recomendaciones específicas para productos biológicos han sido preparadas por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 822, 1992, Anexo 1).
  - 16 Esta parte se completa cuando el titular de la autorización o el solicitante del certificado pertenecen a los casos (b) y (c) de la nota 8 indicada arriba. Es particularmente importante cuando empresas extranjeras intervienen en la fabricación. En estos casos, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora toda información que permita identificar los fabricantes responsables por cada etapa de la producción de la forma final, y el grado y tipo de control que el solicitante eventualmente tenga sobre éstos.



trollen, die bei jeder dieser Parteien durchgeführt werden, zu ermitteln.

PRODUCT Melpha  
tion and composition of t

## Description And Compos

### 2.P.1.1 Description of the Drug

Film-coated Melphalan 2 mg Table  
engraved with an "A" and the other s  
Type III amber glass bottles, which an  
with a child-resistant closure.

### 3.2.P.1.2



|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| DRUG PRODUCT                                    | Melphalan 2 mg Film-coated Tablets |
| Description and composition of the drug product |                                    |

## 3.2.P.1 Description And Composition of the Drug Product

### 3.2.P.1.1 Description of the Drug Product

Film-coated Melphalan 2 mg Tablets are white to off-white, round, biconvex, one side engraved with an "A" and the other side engraved "GX EH3. They are supplied in Ph. Eur. Type III amber glass bottles, which are sealed with an induction heat seal liner and closed with a child-resistant closure.

### 3.2.P.1.2 Composition of the Drug Product

The composition of Melphalan Tablets 2mg is presented in 3.2.P.1.2 T-1.

**Table 3.2.P.1.2 T-1: Composition of Melphalan Tablets 2mg**

| Ingredients                | Quantity (mg/tablet) | Function              | Reference to Standards |
|----------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>Active Ingredient</b>   |                      |                       |                        |
| Melphalan                  | 2.00                 | Active                | BP                     |
| <b>Other Ingredients</b>   |                      |                       |                        |
| Microcrystalline Cellulose | 96.25                | Diluent, disintegrant | Ph. Eur                |
| Crospovidone               | 1.00                 | Disintegrant          | Ph. Eur                |
| Colloidal Anhydrous Silica | 0.25                 | Glidant               | Ph. Eur                |
| Magnesium Stearate         | 0.50                 | Lubricant             | Ph. Eur                |
| Opadry® White YS-1-18097-A | 3.0                  | Film coat / pigment   | In-house               |
| Purified Water             | 22                   | Suspending agent      | Ph. Eur                |

#### Notes:

1. The (Melphalan) content is adjusted to 100% label claim, based on the potency factor of the lot(s) of input drug substance used.
2. Three milligrams Opadry White YS-1-18097-A contains 1.8 mg Hypromellose Ph. Eur., 0.96 mg Titanium Dioxide Ph. Eur. and 0.24 mg Macrogol Ph. Eur. The quantity of Opadry White applied to the tablets is a target quantity and is approximate.
3. Purified Water is removed during processing and does not appear in the finished product.

#### Overages

No overages are included in the formulations.

## FACHINFORMATION

### BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alkeran 2 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 2 mg Melphalan.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Multiples Myelom (Plasmozytom),

fortgeschrittenes Ovarialkarzinom nach Versagen der Standardtherapie.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Da Alkeran 2 mg Filmtabletten myelosuppressiv wirken, ist es erforderlich, während der Therapie häufig Kontrollen des Blutbildes durchzuführen. Gegebenenfalls ist die Verabreichung zu unterbrechen oder die Dosis anzupassen. Die Anwendung von Alkeran 2 mg Filmtabletten darf nur unter sorgfältiger hämatologischer Kontrolle erfolgen. Bei einem ungewöhnlich starken Abfall der Leukozyten- oder Thrombozytenwerte sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Thromboembolische Ereignisse

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

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



## Dosierung

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

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

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

### **Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom**

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### *Ältere Menschen*

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

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

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

### *Art der Anwendung*

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

Die Tagesdosen sollten auf mehrere Einnahmen über den Tag verteilt werden.

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit.

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

über 4 Tage in Kombination mit  
nahmen über den Tag verteilt  
streichend verabreicht.  
die auf die Therapie

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

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

- **Überwachung**

Da Alkeran 2 mg Filmtabletten ein stark myelosuppressives Mittel sind, ist eine sorgfältige Überwachung der Blutwerte zwingend erforderlich, um eine übermäßige Knochenmarkdepression sowie das Risiko einer irreversiblen Knochenmarksaplasie zu vermeiden. Da die Blutwerte auch nach Abbruch der Therapie weiterhin abfallen können, sollte die Behandlung beim ersten Anzeichen eines ungewöhnlich starken Abfalls der Leukozyten- oder Thrombozytenwerte unterbrochen werden.

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

- **Kinder und Jugendliche**

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

- **Eingeschränkte Nierenfunktion**

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

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

- **Mutagenität**

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

- **Karzinogenität (Sekundäres Primärmalignom)**

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

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

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

Vor Beginn der Behandlung muss das leukämogene Risiko (AML und MDS) gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden, vor allem, wenn die Verwendung von Melphalan in Kombination mit Thalidomid oder Lenalidomid und Prednison in Betracht gezogen wird, da



nachgewiesen wurde, dass diese Kombinationen das leukämogene Risiko erhöhen. Nach der Behandlung müssen die Ärzte deshalb die Patienten ständig nach den üblichen Überwachungen 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 zuverlässigen kontrazeptiven Methode wechseln, beispielsweise zu einem Gestagenmonopräparat wie Desogestrel-haltige Tabletten oder einer Barrieremethode. Das Risiko für eine venöse Thromboembolie bleibt für 4 - 6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums weiter bestehen.

Männern, die mit Alkeran 2 mg Filmdoublets 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.

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

### Lebendimpfstoffe

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

### Nalidixinsäure

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

### Busulfan

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

### Ciclosporin

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

### Cimetidin

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

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

### Schwangerschaft

Zytostatika-haltigen Chemotherapien müssen entsprechende kontrazeptive Maßnahmen werden, wenn einer der Partner Melphalan erhält. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Melphalan wirkt erbgutschädigend und kann die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Melphalan sollte nicht während der Schwangerschaft, besonders nicht während des ersten Trimenons, angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

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

Aus Tierversuchen gibt es Hinweise darauf, dass Melphalan einen unerwünschten Effekt auf die Spermatogenese haben kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Von daher besteht die Möglichkeit, dass Melphalan bei männlichen Patienten eine vorübergehende oder dauerhafte Sterilität verursachen kann. Es wird empfohlen, dass Männer, die mit Melphalan behandelt werden, während und im Anschluss einer Behandlung bis zu 6 Monate kein Kind zeugen und aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Zeugungsunfähigkeit als Folge der Behandlung mit Melphalan eine Beratung zur Spermienkonservierung erhalten, bevor sie mit der Behandlung beginnen.

#### Teratogenität

Untersuchungen zur Teratogenität liegen nicht vor. Jedoch ist aufgrund der mutagenen Wirkung und der strukturellen Ähnlichkeit mit anderen alkylierenden Substanzen mit teratogenem Potential das Risiko von Missbildungen bei Kindern nicht auszuschließen, wenn ein Elternteil mit Melphalan behandelt worden ist.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### **4.8 Nebenwirkungen**

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

Nachfolgend sind Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) einschließlich Einzelfälle, nicht bekannt (kann auf Basis der vorhandenen Daten nicht eingeschätzt werden).

| Systemorganklasse   | Häufigkeit | Nebenwirkungen  |
|---|------------|---|
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | Häufig     | Sekundäre akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) |



|  |               |   |
|--|---------------|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems               | Sehr häufig   | Knochenmarkdepression, die zu Thrombozytopenie und Anämie führt   |
|  | Selten        | Hämolytische Anämie   |
| Erkrankungen des Immunsystems                              | Selten        | Allergische Reaktionen <sup>1</sup> (siehe auch <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> )   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Selten        | Interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose (einschließlich Berichte von tödlich verlaufenden Fällen)  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <sup>2</sup>       | Sehr häufig   | Übelkeit <sup>2</sup> , Diarrhoe und Erbrechen, Stomatitis, bei hohen Dosen <sup>2</sup>  |
|  | Selten        | Stomatitis bei konventioneller Dosierung  |
| Leber- und Gallenerkrankungen                              | Selten        | Lebererkrankungen, von anomalen Leberfunktionstests bis zu klinischen Manifestationen wie Hepatitis und Ikterus; Venenverschlusskrankheit nach Behandlung mit hoher Dosierung |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes         | Sehr häufig   | Alopezie bei hoher Dosierung  |
|  | Häufig        | Alopezie bei konventioneller Dosierung  |
|  | Selten        | Makulopapulöse Hautausschläge und Pruritus (siehe auch <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> )   |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                       | Häufig        | Erhöhte Harnstoffwerte im Blut <sup>3</sup>   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse      | Sehr häufig   | Amenorrhö   |
|  | Nicht bekannt | Azoospermie   |
| Gefäßerkrankungen <sup>4</sup>                             | Nicht bekannt | Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie   |

1. Allergische Reaktionen wie Urtikaria, Ödem, Hautausschläge und anaphylaktischer Schock wurden nach Verabreichung der Initial- oder Erhaltungsdosis gelegentlich berichtet, insbesondere nach intravenöser Verabreichung. Über Herzstillstand ist in seltenen Fällen im Zusammenhang mit diesen Ereignissen berichtet worden.
2. Durch Vorbehandlung mit Cyclophosphamid kann die Schwere einer Melphalan-induzierten gastrointestinalen Schädigung eventuell vermindert werden (Einzelheiten hierzu sind der Fachliteratur, die auf Anfrage zur Verfügung steht, zu entnehmen). Über gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen wurde bei bis zu 30 % der Patienten, die Melphalan in konventioneller oraler Dosierung erhalten haben, berichtet.
3. Bei Myelom-Patienten mit Nierenschädigung wurden in den frühen Stadien der Melphalan-Therapie temporäre signifikante Zunahmen des Harnstoffs im Blut festgestellt.
4. Die klinisch relevanten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Melphalan in Kombination mit Thalidomid und Prednison oder Dexamethason und in geringerem Ausmaß bei Melphalan mit Lenalidomid und Prednison umfassen: tiefe Venenthrombose und Lungenembolie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

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

#### Behandlung

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

Es gibt kein spezifisches Antidot. Das Blutbild sollte nach einer Überdosis mindestens 4 Wochen lang engmaschig in kurzen Zeitabständen überwacht werden, mindestens jedoch so lange, bis sich eine Erholung der Blutwerte abzeichnet.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

Melphalan ist ein bifunktioneller, alkylierender Wirkstoff. Bildung von Carboniumzwischenstufen durch jede der beiden 2-Chloräthylgruppen führt zur Alkylierung durch kovalente Bindung mit dem Stickstoff in Position 7 des Guanins der DNA. Durch die Quervernetzung von zwei DNA-Strängen wird die Zellreplikation verhindert.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption

Die systemische Verfügbarkeit von Melphalan ist nach oraler Applikation extrem variabel. Dies trifft sowohl für die Zeitspanne von der Einnahme bis zum ersten Auftreten des Wirkstoffs im Plasma zu, die in einer Studie mit 13 Patienten von wenigen Minuten bis zu 6 Stunden reichte, als auch für die maximale Plasmakonzentration, die nach oraler Gabe von 0,6 mg/kg zwischen 70 und 630 ng/ml variierte.

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

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

In einer Studie mit 18 Patienten wurde 0,2 bis 0,25 mg/kg Körpergewicht Melphalan oral verabreicht, die maximale Plasmakonzentration (Bereich von 87 bis 350 ng/ml) wurde innerhalb von 0,5 bis 2,0 Stunden erreicht.



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

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

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

### **Besondere Patientengruppen**

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Ältere Menschen*

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Reproduktionstoxizität

Unter der Behandlung mit Melphalan wurde bei Patientinnen in der Prämenopause eine Einschränkung der Ovarialfunktion beobachtet. Bei einer signifikanten Zahl der Fälle trat Amenorrhoe auf. Aus einigen tierexperimentellen Studien kann geschlossen werden, dass Melphalan die Spermatogenese beeinträchtigt. Es ist daher möglich, dass Melphalan bei männlichen Patienten eine vorübergehende oder dauernde Sterilität verursacht.

#### Mutagenität und Kanzerogenität

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

#### Fertilitätsstudien

Zeit bis zum Erreichen der Plasmakonzentration  
die Penetration der Blut-Hirn-Schranke  
men wurden, war das Medikament nicht  
hochdosisstudie in einer  
ter Konzentration im Plasma)

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose,  
Crospovidon,  
hochdisperses Siliciumdioxid,  
Magnesiumstearat.

#### Tablettenfilmüberzug

Hypromellose,  
Titandioxid (E 171),  
Macrogl 400.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasflaschen mit 25 bzw. 50 Filmtabletten.

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

Sicherer Umgang mit Alkeran-Tabletten



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

#### Entsorgung

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



#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

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

6101824.00.00

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

12.03.2003

#### **10. STAND DER INFORMATION**

April 2019

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Die Übereinstimmung vorstehender Abschrift  
mit der vorliegenden Urschrift wird beglaubigt:

Günzburg, den 04. JUNI 2020

Der Notar:



# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Martin Wachter

3. in seiner Eigenschaft als

Notar in Günzburg

4. sie ist versehen mit dem Siegel des

Notars Martin Wachter in Günzburg

Bestätigt

5. in Memmingen

6. am 8. Juni 2020

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Memmingen

8. unter Nr. 91a E – 387/2020

9. Siegel

10. Unterschrift

Konrad Beß

