МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ЛП - 004759 - 280318

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СОГЛАСОВАНО

МЕЛФАЛАН-НАТИВ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Мелфалан-натив

Международное непатентованное наименование: мелфалан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Наименование	**Содержание в таблетке, мг**
Действующее вещество:	
Мелфалан	2,00
Вспомогательные вещества:	
Целлюлоза микрокристаллическая	96,25
Кросповидон	1,00
Магния стеарат	0,50
Кремния диоксид коллоидный	0,25
Состав пленочной оболочки:	
Пленочное покрытие: Опадрай II голубой 85F205003 (спирт поливиниловый – 40,00 %, титана диоксид – 23,20 %, макрогол – 20,20 %, тальк – 14,80 %, краситель синий блестящий FCF – 1,80 %)	3,00

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета. На поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкирирующее соединение.

Код АТХ: L01AA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мелфалан является бифункциональным алкилирующим средством, относящимся к группе хлорэтиламинов. Процесс алкилирования состоит в ковалентном связывании образующихся из двух бис-2-хлорэтильных групп углеродных промежуточных соединений с гуанином в 7 позиции в ДНК и перекрестном связывании двух спиралей

ДНК, что приводит к нарушению репликации клеток. Мелфалан активен в отношении покоящихся и активно делящихся опухолевых клеток.

Фармакокинетика

Всасывание

Всасывание мелфалана при приеме внутрь неполное и вариабельное: время обнаружения мелфалана в плазме крови колеблется от 0 до 336 минут (связано с изменчивой всасываемостью в желудочно-кишечном тракте, быстрым гидролизом и наличием эффекта «первого прохождения» через печень), а величина пиковой концентрации – от 70 до 630 нг/мл.

После приема мелфалана внутрь в дозе 0,2-0,25 мг/кг массы тела максимальная концентрация в плазме крови (87-350 нг/мл) отмечается через 0,5-2,0 часа. При приеме мелфалана непосредственно после приема пищи время достижения максимальных концентраций увеличивается, а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация в плазме крови – время» (AUC) уменьшается на 39-45 %.

Распределение

Биодоступность колеблется от 25 % до 89 %, составляет в среднем 61 %. Связь с белками плазмы крови – 60-90 %, около 30 % связывается необратимо. Объем распределения – 0,5 л/кг.

Метаболизм

Метаболизируется с образованием неактивных метаболитов в жидкостях и тканях организма.

Выведение

Выводится почками – 50 % (10-15 % в неизмененном виде), через кишечник – 20-50 %. Не удаляется при гемодиализе. Средний период полувыведения из плазмы крови ($T_{1/2}$) составляет 1,12 ± 0,15 часа.

Показания к применению

- Множественная миелома
- Прогрессирующий рак яичников
- Истинная полицитемия

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мелфалану и другим компонентам препарата
- Беременность и период грудного вскармливания

С осторожностью

Состояние после лучевой терапии, предшествовавшей терапии цитостатиками; при анемии, лейкопении (число лейкоцитов ниже 2000/мкл), тромбоцитопении (число тромбоцитов ниже 50000/мкл), ветряной оспе, опоясывающем герпесе и других инфекциях, терминальной стадии заболевания; при тяжелых сопутствующих заболеваниях: паренхиматозном гепатите, подагрическом артрите, уратной нефропатии, нефрите и заболеваниях сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение мелфалана при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь. При приеме таблетки не следует делить на части.

Абсорбция мелфалана после приема внутрь вариабельна. При необходимости дозу препарата Мелфалан-натив можно постепенно увеличивать до появления признаков миелосупрессии для того, чтобы обеспечить терапевтические концентрации мелфалана.

Взрослые

Множественная миелома

Обычно доза мелфалана составляет 0,15 мг/кг массы тела в сутки (принимается в несколько приемов) в течение 4 дней с интервалами в 6 недель.

Для получения более подробной информации по использованию других схем терапии рекомендуется обратиться к специальной литературе.

В некоторые схемы лечения дополнительно включается преднизолон, что повышает эффективность лечения по сравнению с монотерапией мелфаланом. Комбинированная терапия обычно проводится интермиттирующими курсами.

Длительная терапия свыше одного года не улучшает результаты.

Прогрессирующий рак яичников

Обычно доза мелфалана составляет 0,2 мг/кг массы тела в сутки в течение 5 дней. Курсы повторяют через каждые 4-8 недель или по мере восстановления функции костного мозга.

Истинная полицитемия

Для индукции ремиссии мелфалан, как правило, назначают в дозе 6-10 мг в сутки в течение 5-7 дней, затем дозу снижают до 2-4 мг в сутки до достижения терапевтического эффекта.

Для поддерживающей терапии препарат Мелфалан-натив назначают в дозе 2-6 мг один раз в неделю.

Дети

Мелфалан в обычном диапазоне доз применяется у детей лишь в редких случаях, поэтому конкретные рекомендации по дозированию отсутствуют.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты пожилого и старших возраста

Мелфалан часто используется у лиц пожилого и старших возраста в обычном диапазоне доз, при этом следует соблюдать осторожность из-за возможного нарушения функции почек, печени, сердца и проводимой одновременно терапии сопутствующих заболеваний. Специальной информации по применению мелфалана у пациентов этой возрастной группы нет.

Пациенты с нарушениями функции почек

Клиренс мелфалана при почечной недостаточности может быть снижен. Существующие данные по фармакокинетике не подтверждают абсолютную необходимость снижения дозы мелфалана у пациентов с почечной недостаточностью, однако на начальных этапах лечения до установления переносимости мелфалана целесообразно проводить терапию в сниженных дозах. Пациенты при этом должны находиться под тщательным наблюдением. Начальную дозу устанавливают в зависимости от клиренса креатинина, последующие дозы определяют в соответствии с реакцией со стороны периферической крови.

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» – > 10 %; «часто» – > 1 % и < 10 %, «нечасто» – > 0,1% и < 1 %, «редко» – > 0,01 % и < 0,1 %, «очень редко» – < 0,01 %, включая отдельные сообщения, «частота неизвестна».

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – анемия, *очень редко* – гемолитическая анемия; *частота неизвестна* – лейкопения, нейтропения (на фоне лейкопении/нейтропении возможно развитие вторичных инфекций), тромбоцитопения, острый лейкоз (при длительном применении мелфалана).

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – аллергические реакции: крапивница, отек, кожная сыпь; анафилактический шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – интерстициальный пневмонит и фиброз легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – рвота (у 30 %); *частота неизвестна* – тошнота, диарея, стоматит, язвы желудка и двенадцатиперстной

кишки (риск развития этих нежелательных реакций значительно усиливается при проведении комбинированной цитостатической терапии).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *редко* – гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко – алопеция.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна – аменорея, азооспермия.

Нарушения лабораторных показателей: частота неизвестна – гиперурикемия, преходящее повышение уровня мочевины в плазме крови (у пациентов с изначальными признаками почечной недостаточности).

Передозировка

Симптомы. Наиболее вероятными ранними проявлениями острой передозировки мелфалана при приеме внутрь являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту, диарею. Основное токсическое действие мелфалана заключается в подавлении функции костного мозга с развитием лейкопении, тромбоцитопении и анемии.

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота не существует. Необходим тщательный контроль показателей периферической крови на протяжении как минимум 4-х недель после передозировки, пока не будет отмечено признаков их нормализации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное назначение мелфалана с налидиксовой кислотой у детей может привести к летальному исходу вследствие развития геморрагического энтероколита.

Назначение хлорпромазина, хлорамфеникола и метамизола натрия пациентам, принимающим мелфалан, приводит к усилению выраженности миелодепрессивного действия.

Цисплатин индуцирует нарушение функции почек и снижает клиренс мелфалана.

Циклоспорин и большие дозы мелфалана являются потенциально опасной комбинацией из-за возможного развития нарушений функции почек (сам по себе мелфалан нефротоксичностью не обладает).

При одновременном применении мелфалана с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его нежелательных реакций и/или снижение выработки антител в организме пациента в ответ на введение вакцины.

Особые указания

Препарат Мелфалан-натив следует применять только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Поскольку мелфалан является сильнодействующим миелосупрессивным препаратом, необходимо проводить регулярный контроль клеточного состава крови во избежание возможного развития чрезмерной миелосупрессии и риска необратимой аплазии костного мозга. Количество клеток крови может продолжать снижаться и после прекращения приема препарата Мелфалан-натив, поэтому при первых признаках слишком резкого снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов лечение должно быть временно прекращено.

Мелфалан следует использовать с осторожностью у пациентов, недавно прошедших курс лучевой терапии или химиотерапии, в связи с возможностью усиления токсического влияния на костный мозг.

При назначении пациентам с множественной миеломой и сопутствующей хронической почечной недостаточностью возможно временное повышение содержания мочевины в плазме крови.

Для профилактики гиперурикемии рекомендуется обильное питье, подщелачивающие мочу лекарственные средства, аллопуринол.

Необходим отказ от иммунизации (если она не одобрена врачом) в интервале от 3 месяцев до 1 года после приема мелфалана; другим членам семьи пациента, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита (избегать контактов с людьми, получившими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот).

При использовании мелфалана следует выполнять рекомендации по применению цитотоксических лекарственных средств.

Женщинам и мужчинам с сохраненным репродуктивным потенциалом во время лечения мелфаланом и как минимум в течение 3 месяцев после его окончания следует использовать надежные методы контрацепции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по изучению влияния мелфалана на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Однако, поскольку при применении мелфалана возможно развитие таких побочных реакций как тошнота, рвота и др., следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2 мг.

По 25 таблеток в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена низкого давления с кольцом контроля первого вскрытия или без него. На банки наклеивают этикетку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

E-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

143422, Московская область, Красногорский район, Петрово-Дальнее с.

Заместитель генерального директора
ООО «Натива



В.Ю. Зубарев