

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Алкеран

Регистрационный номер: П N014836/01

Торговое наименование: Алкеран

Международное непатентованное или группировочное наименование:
мелфалан

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для
внутрисосудистого введения

Состав

Один флакон содержит:

Действующее вещество: мелфалан – 50,0 мг

Вспомогательные вещества: повидон K12 – 20,0 мг, хлористоводородная
кислота – 34,5 мкл и

состав растворителя: натрия цитрат – 0,20 г; пропиленгликоль – 6,00 мл,
этанол (96 %) – 0,52 мл, вода для инъекций до 10,00 мл.

Описание

Ллиофилизат: белый или почти белый лиофилизированный порошок.

Растворитель: прозрачный бесцветный раствор со спиртовым запахом.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое и иммуномодулирующее средство, алкилирующее соединение, аналог азотистого иприта.

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 ДНК и перекрестном сшивании двух спиралей ДНК, что приводит к нарушению репликации клеток.

Фармакокинетика

Всасывание

Средняя абсолютная биодоступность мелфалана при внутривенном введении составляла от 56 до 85 %.

Во избежание вариабельности всасывания при миелоаблативной терапии, рекомендовано внутривенное введение препарата.

Распределение

Мелфалан умеренно связывается с белками плазмы крови (в основном с альбумином) на 69–78 %. Существует доказательство того, что связывание белка линейно в диапазоне концентраций плазмы крови, что обычно достигается при терапии обычными дозами, однако при концентрациях, наблюдаемых при терапии высокими дозами, связывание может стать зависимым от концентрации. Сывороточный альбумин – это основной связывающий белок, обеспечивающий 55–60 % связывания, а 20 % препарата связывается с альфа-1-кислым гликопротеином. Кроме того, в ходе исследований связывания мелфалана было установлено существование необратимого компонента, обусловленного реакцией алкилирования с

белками плазмы крови.

При 2-минутном введении мелфалана в дозах от 5 до 23 мг/м² площади поверхности тела (приблизительно от 0,1 до 0,6 мг/кг массы тела) 10 пациентам с раком яичника или множественной миеломой, средние объемы распределения в равновесном состоянии и центральный компартмент составляли $29,1 \pm 13,6$ л и $12,2 \pm 6,5$ л соответственно.

При введении мелфалана в дозах от 70 до 200 мг/м² площади поверхности тела в виде двух 20-минутных инфузий 28 пациентам с различными злокачественными опухолями, средние объемы распределения в равновесном состоянии и центральный компартмент составляли $40,2 \pm 18,3$ л и $18,2 \pm 11,7$ л.

При гипертермической (39 °C) перфузии нижней конечности мелфаланом в дозе 1,75 мг/кг массы тела у 11 пациентов с прогрессирующей злокачественной меланомой, средние объемы распределения в равновесном состоянии и центральный компартмент составляли $2,87 \pm 0,8$ л и $1,01 \pm 0,28$ л соответственно.

Мелфалан ограниченно проникает через гематоэнцефалический барьер. Ряд исследователей брали образцы спинномозговой жидкости (СМЖ) и не обнаружили содержание мелфалана в измеряемых количествах. В одном исследовании при терапии высокими дозами у детей наблюдались низкие (~10 % от концентраций в плазме крови) концентрации мелфалана в СМЖ.

Биотрансформация

Данные исследований *in vivo* и *in vitro* дают основания полагать, что скорее спонтанная деградация, а не ферментативный метаболизм, является основным фактором, определяющим период полувыведения в организме человека.

Выведение

У 8 пациентов, при введении однократного болюса мелфалана в дозе от 0,5 до 0,6 мг/кг массы тела, начальный и конечный периоды полувыведения

составили $7,7 \pm 3,3$ мин и $108 \pm 20,8$ мин соответственно. После парентерального введения мелфалана в плазме определялись его метаболиты - моногидроксимелфалан и дигидроксимелфалан, концентрация которых достигала максимальных уровней на 60-й и 105-й минуте соответственно.

Период полувыведения при добавлении мелфалана к сыворотке пациентов *in vitro* при 37°C был подобен таковому *in vivo* и составлял 126 ± 6 мин.

После двухминутной инфузии, доза которой варьировалась от 5 до 23 мг/м² площади поверхности тела (приблизительно от 0,1 до 0,6 мг/кг массы тела), десяти пациентам с раком яичника или множественной миеломой, суммарные значения периода полувыведения в начальной и конечной фазах составили $8,1 \pm 6,6$ мин и $76,9 \pm 40,7$ мин соответственно. Среднее значение клиренса составило $342,7 \pm 96,8$ мл/мин.

У 15 детей и 11 взрослых при применении высокодозной (140 мг/м² поверхности тела) внутривенной терапии мелфаланом на фоне форсированного диуреза средний начальный и конечный периоды полувыведения составили $6,5 \pm 3,6$ и $41,4 \pm 16,5$ минут соответственно. У группы из 28 пациентов с различными злокачественными опухолями при введении мелфалана в дозах от 70 до 200 мг/м² поверхности тела в виде 2–20 минутных инфузий были зафиксированы средний начальный и терминальный периоды полувыведения $8,8 \pm 6,6$ и $73,1 \pm 45,9$ минут соответственно, средний клиренс – $564,6 \pm 159,1$ мл/мин.

При гипертермической (39°C) перфузии нижних конечностей мелфаланом в дозе 1,75 мг/кг массы тела у 11 пациентов с прогрессирующей злокачественной меланомой были зафиксированы средний начальный и терминальный периоды полувыведения $3,6 \pm 1,5$ и $465 \pm 17,2$ минута, соответственно, со средним клиренсом – $55,0 \pm 9,4$ мл/мин.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Клиренс мелфалана при почечной недостаточности может снижаться.

Пожилые пациенты: не найдено корреляции между возрастом и клиренсом мелфалана или возрастом и периодом полувыведения мелфалана.

Показания к применению

В виде региональной артериальной перфузии при:

- локализованной злокачественной меланоме конечностей;
- локализованной саркоме мягких тканей конечностей.

Монотерапия инфузией мелфалана в стандартных дозах или в комбинации с другими цитотоксическими препаратами при:

- множественной миеломе;
- распространенном (прогрессирующем) раке яичника.

Монотерапия инфузией мелфалана в высоких дозах или в комбинации с другими цитостатическими препаратами при:

- множественной миеломе;
- распространенной нейробластоме у детей.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мелфалану и/или любому компоненту препарата.
- Период грудного вскармливания.
- Беременность.

С осторожностью

Состояние после лучевой терапии, в том числе длительной у пожилых пациентов; предшествующая терапия цитостатиками; комбинация мелфалана с леналидомидом и преднизоном, либо с талидомидом и преднизоном или дексаметазоном; инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками; нарушение функции почек средней и тяжелой степеней тяжести; острые инфекционные заболевания вирусной (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий

лишай), грибковой или бактериальной природы (риск возникновения тяжелых осложнений и генерализации процесса); заболевания, при которых существует повышенный риск развития гиперурикемии (подагра или уратный нефролитиаз); эпилепсия; избыточное употребление алкоголя.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данных о применении мелфалана у беременных нет. Принимая во внимание его мутагенные свойства и структурное сходство с известными тератогенными соединениями, возможно, мелфалан может вызывать врожденные дефекты у детей пациентов, получавших препарат. В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность.

Применение препарата Алкеран во время беременности, особенно в первом триместре, противопоказано.

Период грудного вскармливания

Женщинам, получающим лечение препаратом Алкеран, противопоказано кормить ребенка грудью.

Фертильность

Алкеран вызывает подавление функции яичников у женщин в пременопаузе, что приводит к аменорее у значительной части пациенток.

В некоторых исследованиях на животных показано, что мелфалан оказывает нежелательное влияние на сперматогенез. Таким образом, мелфалан может привести к временной или постоянной стерильности пациентов мужского пола.

Мужчинам, получающим терапию мелфаланом, рекомендуется не зачинать ребенка в ходе лечения и в течение 6 месяцев после окончания применения препарата. Им следует проконсультироваться по вопросам консервации спермы перед началом лечения из-за возможности необратимого бесплодия в результате лечения мелфаланом.

Как и при проведении любой цитотоксической химиотерапии, следует соблюдать адекватные меры контрацепции в случае, если один из партнеров получает препарат Алкеран.

Способ применения и дозы

Алкеран вводится внутривенно в виде 15–20-минутной инфузии или в виде внутриартериальной перфузии.

Поскольку препарат Алкеран обладает миелосупрессивным действием, во время терапии необходимо часто проводить анализ крови, а при необходимости введение очередной дозы препарата следует отложить или скорректировать дозу.

Взрослые

Тромбоэмболические осложнения

Мелфалан в комбинации с леналидомидом и преднизоном, либо с талидомидом и преднизоном или дексаметазоном связан с повышенным риском венозной тромбоэмболии (преимущественно тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии).

Необходима профилактика тромбозов по крайней мере в первые 5 месяцев лечения, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска тромбозов. Решение о профилактической антитромботической терапии должно приниматься после общей оценки факторов риска у каждого конкретного пациента.

При выявлении тромбоэмболии у пациента лечение следует прекратить и начать стандартную терапию антикоагулянтами. После стабилизации состояния пациента на фоне терапии антикоагулянтами и устранения осложнений, связанных со случаем тромбоэмболии, можно возобновить терапию мелфаланом в комбинации с леналидомидом и преднизоном, либо с талидомидом и преднизоном или дексаметазоном в исходной дозе, в зависимости от результатов оценки соотношения «польза–риск». Пациент

должен продолжать терапию антикоагулянтами в ходе лечения мелфаланом.

Множественная миелома

Алкеран назначают в интермиттирующем режиме как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими цитотоксическими средствами, в диапазоне доз от 8 до 30 мг/м² поверхности тела, с интервалами от 2 до 6 недель. В некоторые схемы лечения дополнительно включается преднизолон. Более подробные схемы лечения приведены в специальной литературе.

При монотерапии в стандартных дозах Алкеран назначают в дозе 0,4 мг/кг массы тела (16 мг/м²); повторные введения проводят с соответствующими интервалами (например, один раз в 4 недели), при условии восстановления за этот период показателей периферической крови.

При проведении высокодозной внутривенной терапии Алкеран назначают однократно в дозе от 100 до 200 мг/м² (приблизительно от 2,5 до 5,0 мг/кг массы тела). При применении препарата в дозах более 140 мг/м² необходимо проводить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. В случае почечной недостаточности дозу препарата следует уменьшить на 50 %.

Средняя продолжительность лечения - 1 год. Лечение более 1 года не улучшает результаты лечения.

Распространенная карцинома яичников

При внутривенном введении в режиме монотерапии Алкеран обычно применяется в дозе 1 мг/кг массы тела (приблизительно 40 мг/м²) с интервалом в 4 недели.

Если препарат применяется в комбинации с другими цитотоксическими средствами, рекомендуемые дозы составляют от 0,3 до 0,4 мг/кг массы тела (от 12 до 16 мг/м²) с интервалом в 4–6 недель.

Перфузия

Злокачественная меланома

Гипертермическая регионарная перфузия Алкерана применяется в качестве адъювантной терапии после удаления меланомы на ранней стадии заболевания, а также в качестве паллиативного лечения при метастазах после

локализации опухоли. Подробная информация по технике перфузии и по рекомендуемым дозам приведена в специальной литературе.

Саркома мягких тканей

Гипертермическая регионарная перфузия Алкерана применяется при всех стадиях локализованной саркомы мягких тканей, обычно в комбинации с хирургическим лечением. Алкеран также назначают в сочетании с актиномицином Д. Подробная информация по рекомендуемым дозам приведена в специальной литературе.

Распространенная нейробластома у детей

Алкеран назначают в дозах от 100 до 240 мг/м² (иногда эту дозу делят на несколько равных частей и вводят в течение трех дней подряд) как в режиме монотерапии, так и в комбинации с лучевой терапией и/или с другими цитотоксическими средствами, в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Особые категории пациентов

Дети

Алкеран в стандартном диапазоне доз назначают детям в редких случаях, поэтому дать четко определенные рекомендации по дозированию в этом диапазоне не представляется возможным.

Пациенты пожилого возраста

Хотя Алкеран часто применяют у пациентов пожилого возраста в обычных дозах, информации об особенностях его применения в этой возрастной подгруппе нет.

Опыт применения терапии высокими дозами Алкерана у пациентов пожилого возраста ограничен. Перед началом внутривенной терапии высокими дозами Алкерана у пациентов этой категории следует добиться адекватного общего состояния. Фармакокинетика мелфалана при внутривенном введении не показала корреляцию между возрастом пациента и клиренсом или конечным периодом полувыведения мелфалана. Согласно имеющимся ограниченными данным, рекомендации относительно особой коррекции дозы для получающих

мелфалан пациентов пожилого возраста не подтверждаются. Предполагается, что применение существующей в настоящее время практики коррекции дозы, основанной на общем состоянии здоровья пожилого пациента и степени миелосупрессии, полученной в ходе лечения, должно быть продолжено.

Пациенты с нарушениями функции почек

Клиренс препарата Алкеран может снижаться при почечной недостаточности. При внутривенном введении стандартных доз Алкерана ($8-40 \text{ мг/м}^2$) пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется уменьшить начальную дозу на 50 %; в дальнейшем подбирают дозу в зависимости от степени угнетения функции костного мозга.

При проведении внутривенной терапии высокими дозами Алкерана ($100-240 \text{ мг/м}^2$) необходимость снижения дозы зависит от степени нарушения функции почек, от того, проводится ли трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, и от терапевтической необходимости.

Как правило, при проведении терапии высокими дозами Алкерана без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина $30-50 \text{ мл/мин}$) дозу уменьшают на 50 %. При тяжелой почечной недостаточности терапия высокими дозами Алкерана без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не рекомендуется.

Терапия высокими дозами Алкерана в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток успешно осуществлялась даже у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

Правила приготовления раствора Алкерана для внутрисосудистого введения.

Раствор готовят путем смешивания лиофилизированного порошка с растворителем, который прилагается к флакону с Алкераном. Флаконы с порошком и растворителем должны быть комнатной температуры. Если использовать холодный растворитель, растворение лиофилизованного

порошка Алкеран может пройти не полностью и в растворе могут наблюдаться нерастворившиеся частицы.

Во флакон с лиофилизированным порошком следует добавить 10 мл растворителя (одномоментно) и энергично встряхивать (в течение не менее 50 секунд) до полного растворения и получения прозрачного раствора без видимых частиц. Аналогичным образом следует разводить содержимое каждого флакона. Медленное добавление растворителя и нез энергичное встряхивание может привести к образованию нерастворимых частиц. Следует также отметить, что в процессе встряхивания образуется значительное количество очень маленьких пузырьков воздуха. Эти пузырьки могут сохраняться в течение 2–3 минут, поскольку получаемый раствор достаточно вязкий. Это может затруднить оценку прозрачности раствора. Полученный раствор содержит эквивалент безводного мелфалана из расчета 5 мг/мл и имеет рН около 6,5.

Раствор Алкерана недостаточно стабилен и должен быть приготовлен непосредственно перед применением. Раствор, не использованный в течение одного часа после приготовления, следует уничтожить. Приготовленный раствор Алкерана нельзя хранить в холодильнике, так как это вызывает образование осадка.

Правила применения раствора Алкерана для внутрисосудистого введения и обращения с препаратом.

Раствор Алкерана вводят только внутривенно, за исключением случаев, когда показана регионарная артериальная перфузия.

При внутривенном применении рекомендуется вводить раствор Алкерана медленно через специальный закрывающийся доступ (или центральный венозный катетер) в инфузионной системе на фоне быстрой инфузии другого раствора. Если введение непосредственно в быстро вводимый другой раствор невозможно, то раствор Алкерана можно развести в емкости для инфузий.

Раствор Алкерана рекомендуется разводить только 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций и не смешивать с инфузионными растворами, содержащими декстрозу.

Стабильность раствора Алкерана снижается при его дальнейшем разведении в инфузионном растворе, а также при повышении температуры окружающей среды. Общее время от приготовления раствора до завершения инфузии не должно превышать 1 часа при комнатной температуре приблизительно 25 °С.

В случае помутнения раствора или образования осадка его следует уничтожить.

При введении раствора препарата следует избегать экстравазации. В случае затрудненного доступа к периферическим венам препарат вводят в центральные вены. Высокие дозы Алкерана (с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или без нее) рекомендуется вводить в центральные вены.

При использовании препарата для регионарных артериальных перфузий рекомендуется ознакомиться с подробностями методики в специальной литературе.

Побочное действие

Для данного препарата нет современных клинических данных, которые могут использоваться для оценки частоты нежелательных реакций. Частота возникновения нежелательных реакций может варьировать в зависимости от показаний к применению и вводимых доз, а также от комбинации с другими препаратами.

Наиболее часто наблюдаются следующие нежелательные реакции: угнетение функции костного мозга с последующей лейкопенией, тромбоцитопенией и анемией, желудочно-кишечные нарушения, алоpecia (при проведении высокодозной терапии), мышечная атрофия, мышечный фиброз, миалгия, повышение активности КФК в крови, субъективное и преходящее ощущение тепла и/или покалывания (только при перфузии).

Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто $\geq 1/10$, часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$, очень редко $< 1/10\ 000$, неизвестно (нельзя оценить на основании имеющихся данных).

Классы и системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Частота неизвестна	Вторичный острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Угнетение функции костного мозга, ведущее к лейкопении, тромбоцитопении, нейтропении ¹ и анемии
	Редко	Гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции ² (см. также нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Интерстициальный пневмонит и фиброз легких (включая сообщения о смертельных исходах)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	В высоких дозах: тошнота, рвота, диарея, стоматит ³
	Редко	Стоматит при стандартных дозах

Классы и системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Нарушение функции печени, клинически проявляющиеся гепатитом или желтухой; окклюзия вен при терапии высокими дозами
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алоpecia при терапии высокими дозами
	Часто	Алоpecia при терапии стандартными дозами
	Редко	Макулопапулезная сыпь и зуд (см. также нарушения со стороны иммунной системы)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани ⁴	Очень часто	Атрофия мышц, фиброз мышц, миалгия, увеличение активности креатинфосфокиназы крови
	Часто	Синдром сдавления
	Частота неизвестна	Некроз мышц, рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Повышение уровня мочевины крови ⁵
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Частота неизвестна	Азооспермия, аменорея
Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии ⁶
Общие расстройства и нарушения в месте	Очень часто	Субъективное и преходящее ощущение тепла и/или покалывания

Классы и системы органов	Частота	Нежелательные реакции
введения		

- ¹ У пациентов пожилого возраста с впервые выявленной множественной миеломой, получавших мелфалан в комбинации с леналидомидом и преднизоном, либо с талидомидом и преднизоном или дексаметазоном, отмечалась повышенная частота гематологической токсичности, особенно нейтропении и тромбоцитопении.
- ² Об аллергических реакциях на мелфалан, таких как крапивница, отек, кожная сыпь и анафилактический шок, сообщалось нечасто после первого или последующего применения препарата, особенно при внутривенном введении. Есть сообщения о редких случаях остановки сердца при развитии аллергических реакций.
- ³ Сообщалось о нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как тошнота и рвота, у 30 % пациентов, получавших обычные дозы мелфалана перорально внутрь. Частота развития диареи, рвоты и стоматита является дозолимитирующим фактором токсичности у пациентов, получавших высокие дозы мелфалана при внутривенном введении в сочетании с трансплантацией гематопозитических стволовых клеток. По всей видимости, предшествующий прием циклофосфида снижает тяжесть нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных приемом высоких доз мелфалана.
- ⁴ Только при инфузии мелфалана во время регионарной перфузии конечности.
- ⁵ У пациентов с миеломой и почечной недостаточностью в начале лечения мелфаланом наблюдалось транзиторное повышение концентрации мочевины в крови.
- ⁶ Клинически значимые нежелательные реакции, связанные с применением мелфалана в комбинации с талидомидом и преднизоном или дексаметазоном, и, в меньшей степени, мелфалана в комбинации с леналидомидом и преднизоном включают: тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии.

Передозировка

Наиболее вероятными ранними проявлениями острой передозировки препарата Алкеран являются нарушения со стороны слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею (в т.ч. геморрагическую диарею). Основное токсическое действие мелфалана связано с супрессией функции костного мозга с развитием лейкопении, тромбоцитопении и анемии.

Лечение – симптоматическое. При необходимости в качестве поддерживающего лечения возможно рассмотреть переливание крови и тромбоцитарной массы, стимуляторов гемопоэза, а также госпитализацию. Специфического антидота не существует. Необходим тщательный контроль показателей периферической крови на протяжении как минимум четырех

недель после передозировки, пока не будет отмечено признаков их нормализации.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Внутривенное введение высоких доз Алкерана одновременно с налидиксовой кислотой у детей может привести к летальному исходу вследствие развития геморрагического энтероколита.

Сообщалось, что у детей при применении комбинации бусульфана-мелфалана, введение мелфалана менее чем через 24 часа после последнего приема бусульфана внутрь может способствовать развитию токсичности.

У пациентов, которым перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток внутривенно вводили высокие дозы Алкерана и в последующем назначали циклоспорин для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина», описаны случаи нарушения функции почек.

Циклоспорин и цисплатин индуцируют нарушение функции почек и снижают клиренс мелфалана.

Не рекомендуется вакцинация живыми вакцинами у лиц с ослабленным иммунитетом. При одновременном применении мелфалана с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины.

Фармацевтическая несовместимость

Раствор Алкерана **НЕСОВМЕСТИМ** с инфузионными растворами, содержащими декстрозу (глюкозу). Его рекомендуется разводить **ТОЛЬКО** раствором натрия хлорида 0,9 % (м/о) для инъекций.

Особые указания

Алкеран является цитотоксическим средством и предназначен для использования только под контролем врачей, имеющих опыт применения подобных препаратов.

Применение раствора Алкерана для внутрисосудистого введения в высоких дозах должно проводиться в специализированных центрах, имеющих соответствующие условия, и только опытными специалистами.

Перед введением высоких доз препарата Алкеран следует убедиться в адекватности общего состояния пациента и функции внутренних органов, также рекомендуется назначение антибактериальных средств и препаратов крови с профилактической целью.

Вакцинация живыми вакцинами представляет риск заражения пациентов с ослабленным иммунитетом. По этой причине вакцинация живыми вакцинами не рекомендуется.

Мониторинг

Поскольку Алкеран является миелосупрессивным средством, в ходе терапии очень важно регулярно определять число форменных элементов крови, при необходимости корректируя дозу или временно откладывая очередное введение препарата во избежание возможного развития чрезмерной миелосупрессии и риска необратимой аплазии костного мозга. Количество клеток крови может продолжать снижаться и после прекращения применения препарата, поэтому при первых признаках слишком резкого снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов лечение должно быть временно прекращено.

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

Препарат Алкеран в случае экстравазации может вызвать локальное повреждение тканей, поэтому его не следует вводить путем прямой инъекции в периферическую вену.

Рекомендуется вводить раствор мелфалана медленно через продезинфицированный инъекционный порт или центральный венозный катетер на фоне быстрого введения другого раствора.

Тромбоэмболические явления

Применение мелфалана в сочетании с леналидомидом и преднизоном, с талидомидом и преднизоном, или с дексаметазоном ассоциируется с повышенным риском венозной тромбоэмболии. Показана медикаментозная профилактика венозной тромбоэмболии, особенно если у пациента имеются дополнительные факторы риска тромботических осложнений (см. разделы "Режим дозирования" и "Побочные действия").

Мутагенность

У пациентов, получающих терапию препаратом Алкеран, существует риск возникновения хромосомных aberrаций.

Канцерогенность (второе первичное злокачественное новообразование)

Согласно результатам исследований, мелфалан, как и другие алкилирующие средства, вызывает лейкоз. Есть сообщения об остром лейкозе, возникающем после лечения мелфаланом таких заболеваний, как амилоидоз, злокачественная меланома, множественная миелома, макроглобулинемия, холодовая агглютининовая болезнь и аденокарцинома яичника.

При сравнении данных от пациенток с раком яичника, получавших алкилирующие агенты, с данными от пациенток, которые их не получали, было показано, что применение алкилирующих препаратов, в том числе мелфалана, значительно повышает частоту развития острых лейкозов.

Перед началом лечения следует оценить риск развития лейкозов (острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром) и потенциальную пользу лечения. Одновременная терапия мелфаланом в комбинации с талидомидом или леналидомидом и преднизоном должна проводиться по решению лечащего врача на основании оценки «польза-риск». Перед лечением, в процессе лечения и после него врачи должны постоянно оценивать

состояние пациента посредством стандартных методов, чтобы обеспечить возможно раннее выявление злокачественного новообразования и при необходимости начать лечение.

Солидные опухоли

Применение алкилирующих препаратов связано с развитием второго первичного злокачественного новообразования. При одновременном приеме мелфалана, леналидомида и преднизона и, в меньшей степени, талидомида и преднизона повышается риск развития солидных опухолей у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой.

Перед началом терапии нужно оценить характеристики пациентов (например, возраст, этническую принадлежность), первичное показание и предполагаемые методы лечения (например, лучевая терапия, трансплантация), а также факторы риска окружающей среды (например, употребление табака).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов с миелосупрессией вследствие почечной недостаточности почечный клиренс препарата может быть снижен. У пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степенью тяжести начальную дозу препарата для внутривенного введения следует уменьшить на 50 %, после чего ее определяют в соответствии с гематологическим ответом. Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача на предмет уремической супрессии костного мозга. На ранних этапах лечения у пациентов с миеломой и поражением почек описано временное значимое повышение уровня мочевины крови.

Контрацепция

При одновременном приеме мелфалана, леналидомида и преднизона/мелфалана, талидомида и преднизона или дексаметазона не рекомендуется принимать комбинированные оральные контрацептивы вследствие повышенного риска венозной тромбоэмболии. Женщинам и мужчинам во

время лечения мелфаланом следует использовать надежные способы контрацепции. Если пациентка в настоящее время использует комбинированные оральные контрацептивы, ей следует перейти на другой надежный метод контрацепции (т.е. таблетки, содержащие только прогестерон, подавляющие овуляцию, например дезогестрел; барьерный метод и т.д.).

Риск венозной тромбоэмболии сохраняется в течение 4–6 недель после прекращения приема комбинированных оральных контрацептивов.

Вспомогательные вещества с хорошо изученными свойствами

Препарат Алкеран для внутрисосудистого введения содержит 2 ммоль (46 мг) натрия в каждом флаконе готового раствора, что эквивалентно 2,3 % рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы (2 г) натрия для взрослого человека. Это следует учитывать пациентам, соблюдающим диету с низким содержанием натрия.

Данный лекарственный препарат содержит 0,52 мл (0,4 мг) этилового спирта, что эквивалентно 10 мл пива или 4,2 мл вина на один флакон препарата. Это необходимо учитывать при лечении беременных женщин или женщин в период грудного вскармливания, детей и пациентов группы риска, в частности имеющих заболевание печени или эпилепсию. Препарат не следует назначать пациентам, страдающим алкоголизмом.

Данный лекарственный препарат содержит 6,0 мл пропиленгликоля, поэтому может вызывать симптомы, похожие на симптомы употребления алкоголя.

При обращении с препаратом Алкеран следует придерживаться указаний по обращению с цитостатиками в соответствии с местными рекомендациями и/или нормативными актами. При попадании раствора препарата на кожу следует немедленно и тщательно промыть ее большим количеством холодной воды с мылом; в таких случаях целесообразно обратиться к врачу.

При контакте со слизистой оболочкой глаз немедленно промыть раствором хлористого натрия для глаз и без промедления обратиться к врачу. При

отсутствии раствора натрия хлорида можно использовать большое количество воды.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Нет данных о влиянии препарата Алкеран на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения по 50,0 мг мелфалана во флаконе из нейтрального прозрачного стекла, закрытом бромбутиловой резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой, в комплекте с растворителем по 10 мл во флаконе из нейтрального прозрачного стекла, закрытом хлорбутиловой резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой.

При упаковке на «Сенекси-Лабораториз Тиссен СА»

По 1 флакону с лиофилизатом и 1 флакону с растворителем помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия/без контроля первого вскрытия с картонным разделителем (картонный разделитель может являться частью картонной пачки).

При упаковке на ООО «СКОПИНФАРМ»:

По 1 флакону с лиофилизатом и 1 флакону с растворителем в пластиковом или картонном поддоне. Пластиковый или картонный поддон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Сенекси-Лабораториз Тиссен СА, Рю де ля Папире 2-4-6, Брен-л'Аллё. 1420, Бельгия

В случае упаковки препарата на ООО «СКОПИНФАРМ» дополнительно указывают:

Вторичная (потребительская) упаковка / выпускающий контроль качества

ООО «СКОПИНФАРМ», Россия

391800, Рязанская область, Скопинский район, территория Промышленная зона № 1, здание 1

Владелец регистрационного удостоверения

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Аспен Хэлс»

123112, г. Москва, Пресненская наб., д.6, стр.2

Тел: +7(495) 969-20-51,

факс: +7(495) 969-20-53

ru-info@aspenpharma.eu

Товарные знаки принадлежат или переданы в пользование группе компаний Аспен. © 2022 Группа компаний Аспен или ее лицензиар. Все права защищены.

Старший специалист по регистрации
ООО «Аспен Хэлс»

Абейдулина С.А.

