

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алкеран

Регистрационный номер: П N015839/01

Торговое наименование: Алкеран

Международное непатентованное или группировочное наименование: мелфалан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: мелфалан – 2,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (РН - 102) – 96,25 мг, кросповидон – 1,00 мг, магния стеарат – 0,50 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,25 мг, Опадрай® белый YS-1-18097-A – 3,00 мг (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол).

Описание

Белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «GX EN3» на одной стороне и «А» на другой стороне. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, алкилирующие средства, аналоги 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 в ДНК и перекрестном сшивании двух спиралей ДНК, что приводит

к нарушению репликации клеток.

Фармакокинетика

Всасывание

Отмечается высокая вариабельность всасывания мелфалана при приеме внутрь, что отражается как на времени появления препарата в плазме крови, так и на максимальной плазменной концентрации. В исследованиях биодоступности мелфалана средняя абсолютная биодоступность составляла от 56 до 85 %.

В исследовании 18 пациентов, получавших мелфалан в дозе 0,2–0,25 мг/кг внутрь, максимальная концентрация в плазме крови (от 87 до 350 нг/мл) достигалась через 0,5–2,0 ч.

Прием мелфалана в таблетках сразу после еды замедляет достижение максимальной концентрации в плазме крови и снижает площадь под кривой зависимости плазменной концентрации от времени на 39–54 %. Для того чтобы избежать вариабельности всасывания при проведении миелоаблативной терапии, можно использовать внутривенное введение препарата.

Распределение

Мелфалан ограниченно проникает через гематоэнцефалический барьер. При использовании в обычных дозах мелфалан не был обнаружен в спинномозговой жидкости (СМЖ) в измеряемых количествах. При применении высоких доз препарата у детей в одном исследовании наблюдались низкие (~10 % от концентраций в плазме крови) концентрации мелфалана в СМЖ.

Выведение

У 13 пациентов, получавших мелфалан внутрь в дозе 0,6 мг/кг, средний период полувыведения препарата из плазмы крови составлял 90 ± 57 мин, 11 % препарата выводилось с мочой за 24 часа. У 18 пациентов, получавших мелфалан в дозах от 0,2 до 0,25 мг/кг внутрь, средний период полувыведения составлял $1,12 \pm 0,15$ ч.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью. Клиренс мелфалана при почечной недостаточности может снижаться.

Пожилые пациенты. Не найдено корреляций между возрастом и клиренсом мелфалана или возрастом и периодом полувыведения мелфалана.

Показания к применению

- Множественная миелома

- Прогрессирующий рак яичников
- Истинная полицитемия

Противопоказания

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

С осторожностью: состояние после лучевой терапии, предшествовавшая терапия цитостатиками, анемия, лейкопения (число лейкоцитов ниже 2000/мкл), тромбоцитопения (число тромбоцитов ниже 50000/мкл), ветряная оспа, опоясывающий герпес и др. инфекции, терминальная стадия болезни; тяжелые сопутствующие заболевания: паренхиматозный гепатит, подагрический артрит, уратная нефропатия, нефрит и заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данных о применении препарата Алкеран у беременных нет. В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность. Противопоказано применение препарата Алкеран во время беременности, особенно в первом триместре.

Период грудного вскармливания

Противопоказано применение препарата Алкеран в период грудного вскармливания.

Фертильность

Мелфалан 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, применение препарата Алкеран может привести к временной или стойкой стерильности пациентов мужского пола.

Мужчинам, получающим терапию мелфаланом, рекомендуется не зачинать ребенка в период лечения и в течение 6 месяцев после его окончания, а также 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 (см. раздел «Особые указания»).

Способ применения и дозы

Внутрь. При приеме таблетки не следует делить на части.

Препарат Алкеран может быть назначен только врачом с опытом лечения онкологических заболеваний. Во время курса терапии пациенту необходимо проводить регулярный контроль показателей периферической крови. Возможно постепенное увеличение дозы до появления признаков миелосупрессии с тем, чтобы обеспечить терапевтические концентрации препарата. При необходимости очередной прием препарата можно отложить или скорректировать дозу.

Тромбоэмболические явления

Мелфалан в комбинации с леналидомидом и преднизоном, либо талидомидом и преднизоном или дексаметазоном связан с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии (преимущественно тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии). Необходима тромбопрофилактика по крайней мере в первые 5 месяцев лечения, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска тромбозов. Решение об антитромботической профилактике должно приниматься после всесторонней 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 препаратом Алкеран 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 препаратом Алкеран.

Множественная миелома

Обычно доза 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 преднизон, что повышает эффективность лечения по сравнению с монотерапией препаратом Алкеран. Комбинированная терапия обычно проводится интермиттирующими курсами.

Терапия препаратом Алкеран свыше одного года не улучшает результаты.

Прогрессирующий рак яичников

Обычно доза 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 препарат, как правило, назначают в дозе 6–10 мг/сут в течение 5–7 дней, затем дозу снижают до 2–4 мг/сут до достижения терапевтического эффекта. Для поддерживающей терапии препарат назначают в дозе 2–6 мг один раз в неделю. С учетом возможности развития тяжелой миелосупрессии при непрерывной терапии препаратом Алкеран важно на протяжении всего периода терапии проводить частые анализы крови с коррекцией дозы или перерывами в лечении в необходимых случаях для поддержания гематологического контроля.

Особые группы пациентов

Применение у детей

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

Применение у пациентов пожилого возраста

Препарат Алкеран используется у лиц пожилого возраста чаще в обычном диапазоне доз, при этом следует соблюдать осторожность из-за возможного снижения функции почек, печени, сердца и проводимой одновременно терапии сопутствующих заболеваний. Специальной информации по применению препарата у пациентов этой возрастной группы нет.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Клиренс мелфалана при почечной недостаточности может быть снижен. Существующие данные по фармакокинетике не подтверждают абсолютную необходимость снижения дозы препарата Алкеран у пациентов с почечной недостаточностью, однако целесообразно на начальных этапах лечения до установления его переносимости 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

Для данного препарата нет современных клинических данных, которые могут

использоваться для оценки частоты нежелательных реакций. Частота развития нежелательных реакций может варьировать в зависимости от показаний к применению и вводимых доз, а также от комбинации с другими препаратами.

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 ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (нельзя оценить на основании имеющихся данных).

Классы и системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Вторичный острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Угнетение функции костного мозга, приводящее к лейкопении, тромбоцитопении, нейтропении и анемии
	Редко	Гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции ¹ (см. также подраздел «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»)
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 ²	Очень часто	Тошнота ² , рвота и диарея; стоматит при применении высоких доз
	Редко	Стоматит при использовании стандартных доз
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Нарушение функции печени, от отклонения результатов печеночных проб до клинических проявлений, таких как гепатит и желтуха; Веноокклюзионная болезнь печени после приема высоких доз

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алоpecia при использовании высоких доз
	Часто	Алоpecia при использовании стандартных доз
	Редко	Макулопапулезная сыпь и зуд (см. также подраздел «Нарушения со стороны иммунной системы»)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Повышение уровня мочевины в крови ³
Нарушения со стороны сосудов ⁴	Частота неизвестна	Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Очень часто	Аменорея
	Частота неизвестна	Азооспермия

¹ После приема начальной или поддерживающей доз в отдельных случаях наблюдались такие аллергические реакции, как крапивница, отек, кожная сыпь и анафилактический шок, особенно после внутривенного введения. В редких случаях с такими явлениями была связана остановка сердца.

² Предварительное лечение циклофосфамидом может снижать тяжесть желудочно-кишечных нарушений, вызванных приемом мелфалана. Желудочно-кишечные нарушения, такие как тошнота и рвота, наблюдались у 30 % пациентов, которые получали мелфалан внутрь в стандартной дозировке.

³ У пациентов с миеломой и поражением почек на ранних этапах лечения мелфаланом наблюдалось выраженное преходящее повышение уровня мочевины в крови.

⁴ Клинические значимые нежелательные реакции на фоне приема мелфалана в комбинации с талидомидом и преднизолоном или дексаметазоном и в меньшей степени мелфалана в комбинации с леналидомидом и преднизолоном включают в себя тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Передозировка

Наиболее вероятными ранними проявлениями острой передозировки мелфалана при приеме внутрь являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. Его основное токсическое действие 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

Циметидин может снижать биодоступность мелфалана при приеме внутрь и его период полувыведения из плазмы крови.

Хлорпромазин, хлорамфеникол и метамизол натрия усиливают выраженность миелодепрессивного действия.

Цисплатин индуцирует нарушение функции почек и снижает клиренс мелфалана.

У пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, которым вводили внутривенно высокие дозы мелфалана и которые впоследствии получали циклоспорин для предотвращения развития реакции «трансплантат против хозяина», было описано нарушение функции почек.

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

Сообщалось о летальном исходе у детей вследствие геморрагического энтероколита при одновременном применении налидиксовой кислоты вместе с высокими дозами мелфалана внутривенно.

Не рекомендуется иммунизация пациентов со сниженным иммунитетом живыми вакцинами. Иммунизация с введением живых вакцин потенциально может вызвать развитие инфекций у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Особые указания

Препарат Алкеран содержит вещество с выраженным цитотоксическим действием, поэтому его можно применять только под наблюдением врача, имеющего опыт применения таких препаратов.

- Наблюдение

Поскольку препарат Алкеран является миелосупрессивным средством, необходимо проводить тщательный контроль показателей анализа крови во избежание избыточного подавления функции костного мозга, а также риска развития необратимой аплазии костного мозга. Количество клеток крови может продолжать снижаться и после прекращения

терапии, поэтому лечение следует прекратить при первых признаках чрезмерного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов.

Препарат Алкеран следует применять с осторожностью у пациентов, недавно прошедших курс лучевой терапии или химиотерапию, в связи с возможным усилением токсического влияния на костный мозг.

- Дети и подростки

Препарат Алкеран в стандартной дозировке показан детям и подросткам только в редких случаях. Рекомендации по дозированию отсутствуют.

- Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек при проведении терапии препаратом Алкеран может снижаться клиренс, а также снижаться функция костного мозга по причине уремии. Таким пациентам может потребоваться снижение дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). В связи с этим в данной группе пациентов требуется тщательное наблюдение.

У пациентов с нарушением функции почек при проведении терапии препаратом Алкеран может временно повышаться содержание мочевины в крови, что может быть связано с подавлением функции костного мозга. По этой причине у таких пациентов необходимо тщательно контролировать содержание мочевины в крови.

- Мутагенность

У пациентов, получавших данный лекарственный препарат, наблюдались хромосомные aberrации.

- Канцерогенность (вторичная первичная злокачественная опухоль)

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС)

Препарат Алкеран, как и другие алкилирующие средства, может вызывать развитие лейкоза, особенно у пожилых пациентов после длительной комбинированной и лучевой терапии. Описаны случаи развития острой лейкемии при лечении амилоидоза, злокачественной меланомы, множественной миеломы, макроглобулинемии, холодовой агглютининовой болезни и рака яичника.

У пациенток с раком яичника, получавших алкилирующие средства, в том числе мелфалан, острая лейкемия развивалась со значительно более высокой частотой, чем у пациенток, не получавших такие препараты.

Перед началом лечения необходимо взвесить риск развития лейкоза (ОМЛ и МДС) относительно предполагаемой терапевтической пользы, особенно если рассматривается применение мелфалана в сочетании с талидомидом или леналидомидом и преднизоном,

поскольку доказано, что данные комбинации повышают лейкомогенный риск. В связи с этим перед, во время и после лечения алкилирующими препаратами требуется непрерывное наблюдение в соответствии со стандартами клинической практики с целью раннего обнаружения онкологических заболеваний и назначения лечения в случае необходимости.

Солидные опухоли

Применение алкилирующих средств связано с развитием вторичных первичных злокачественных новообразований. Этот риск выше всего при применении мелфалана в сочетании с леналидомидом и преднизолоном, а также, в меньшей степени, талидомидом и преднизолоном у пожилых пациентов с недавно диагностированной множественной миеломой.

Перед приемом мелфалана необходимо провести оценку характеристик пациента (например, возраст, этническая принадлежность), первичных показаний и доступных вариантов лечения (например, лучевая терапия, трансплантация), а также факторов риска, обусловленных влиянием окружающей среды (например, потребление табака).

- Контрацепция

В связи с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии у пациентов с множественной миеломой применение комбинированных оральных контрацептивов не рекомендуется. Если пациентка в настоящее время принимает комбинированный оральный контрацептив, ей необходимо сменить его на другой надежный метод контрацепции, к примеру на гестагенный препарат, такой как дезогестрел, или барьерный метод контрацепции. Повышенный риск возникновения венозной тромбоэмболии сохраняется в течение 4–6 недель после отмены комбинированного орального контрацептива.

Пациентам мужского пола, получающим препарат Алкеран, рекомендуется во время лечения мелфаланом и первые 6 месяцев после лечения избегать зачатия ребенка и перед началом терапии получить консультацию по сохранению спермы из-за риска развития необратимого бесплодия в результате лечения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг.

По 25 таблеток во флакон темного стекла гидролитического класса III, запаянный мембраной и укупоренный навинчивающейся крышкой с внутренним полипропиленовым корпусом и внешним корпусом из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с устройством против вскрытия детьми. На флакон наносится этикетка.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Экселла ГмбХ и Ко. КГ

Нюрнбергер Штрассе 12, 90537 Фойхт, Германия

Вторичная (потребительская) упаковка / выпускающий контроль качества

ООО «СКОПИНФАРМ»

391800, Рязанская обл., Скопинский район, Промышленная зона № 1 тер., здание 1, Россия

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. © 2023
Группа компаний Аспен или ее лицензиар. Все права защищены.

Младший специалист по регистрации
ООО «Аспен Хэлс»



Федоринова Е.О.