

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алкеран, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мелфалан.

Каждый флакон с лиофилизатом содержит 50 мг мелфалана.

Каждый мл раствора после восстановления содержит 5 мг мелфалана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, этанол, пропиленгликоль (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения.

Ллиофилизат

Белый или почти белый лиофилизированный порошок.

Растворитель

Прозрачный бесцветный раствор со спиртовым запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Алкеран показан к применению в виде регионарной 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 показана при:

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

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

- множественной миеломе;
- распространенной нейробластоме у детей.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

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

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

Режим дозирования

Множественная миелома

Препарат 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 препарат 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 препарат 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. Терапия препаратом Алкеран свыше одного года не улучшает результаты лечения.

Распространенная карцинома яичников

При внутривенном введении в режиме монотерапии препарат 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 препарата Алкеран 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 препарата Алкеран применяется при всех стадиях локализованной саркомы мягких тканей, обычно в комбинации с хирургическим лечением. Препарат Алкеран также назначают в сочетании с актиномицином Д. Подробная информация по рекомендуемым дозам приведена в специальной литературе.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Хотя препарат 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 мелфалана у пациентов пожилого возраста ограничен. Перед началом внутривенной терапии высокими дозами препарата Алкеран 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, нет рекомендаций по коррекции доз у пациентов пожилого возраста, получающих мелфалан. 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 нарушением функции почек

Клиренс препарата Алкеран может снижаться при почечной недостаточности. При внутривенном введении стандартных доз мелфалана (8–40 мг/м²) 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 препарата Алкеран (100–240 мг/м²) 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 препарата Алкеран без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) дозу уменьшают на 50 %. При тяжелой почечной недостаточности терапия высокими дозами мелфалана без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не рекомендуется.

Терапия высокими дозами препаратами Алкеран в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток успешно осуществлялась даже у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе (см. раздел 4.4.).

Дети

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

Распространенная нейробластома у детей

Препарат 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.

Способ применения

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

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата Алкеран или при работе с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6

При внутривенном применении рекомендуется вводить раствор мелфалана 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 мелфалана можно развести в емкости для инфузий.

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

Стабильность раствора препарата Алкеран 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 препарата Алкеран (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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мелфалану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Беременность (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Алкеран следует принимать с осторожностью и под тщательным наблюдением врача, при наличии любых из нижеперечисленных заболеваний/состояний или факторов риска:

- состояние после лучевой терапии, в том числе длительной у пожилых пациентов;
- предшествовавшая 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.

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 препарат 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.

Препарат 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

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 профилактика тромбозов 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 тромбоза, можно возобновить терапию препаратом Алкеран в комбинации с леналидомидом и преднизолоном, либо с талидомидом и преднизолоном или дексаметазоном в исходной дозе, в зависимости от результатов оценки соотношения «польза-риск». Пациент должен продолжать терапию антикоагулянтами в ходе лечения препаратом Алкеран (см. раздел 4.5. и 4.8.).

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 преднизолоном 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 нового первичного злокачественного новообразования. При одновременном приеме мелфалана, леналидомидом и преднизолоном и, в меньшей степени, талидомидом и преднизолоном 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 степени 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.) (см. раздел 4.6.).

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

Вспомогательные вещества

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

У пациентов, которым перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток внутривенно вводили высокие дозы препарата Алкеран 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.

Дети

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о применении препарата Алкеран 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 противопоказано, особенно в первом триместре (см. раздел 4.3.). Женщинам следует использовать надежные методы контрацепции.

Лактация

Применение препарата Алкеран в период грудного вскармливания противопоказан (см. раздел 4.3.).

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. 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 (см. раздел 4.4.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по влиянию препарата Алкеран на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

К наиболее часто сообщаемым нежелательным реакциям, связанным с применением мелфалана, относятся угнетение функции костного мозга с последующей лейкопенией, тромбоцитопенией и анемией, желудочно-кишечные нарушения, алопеция (при проведении высокодозной терапии), мышечная атрофия, мышечный фиброз, миалгия, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови, субъективное и преходящее ощущение тепла и/или покалывания (только при перфузии).

Табличное резюме нежелательных реакций

Для определения частоты встречаемости нежелательных эффектов используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции

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, приводящее к лейкопении, тромбоцитопении, нейтропении ¹ и анемии

	Редко	Гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции ² (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)
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	В высоких дозах: тошнота, рвота, диарея, стоматит ³
	Редко	Стоматит при использовании стандартных доз
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	Алопеция при использовании высоких доз
	Часто	Алопеция при использовании стандартных доз
	Редко	Макулопапулезная сыпь и зуд (см. также подраздел «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 в крови ⁵
Нарушения со стороны сосудов ⁴	Частота неизвестна	Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии ⁶
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Частота неизвестна	Аменорея, азооспермия

Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Субъективное и преходящее ощущение тепла и/или покалывания
--	-------------	--

¹У пациентов пожилого возраста с впервые выявленной множественной миеломой, получавших мелфалан в комбинации с леналидомидом и преднизолоном, либо с талидомидом и преднизолоном или дексаметазоном, отмечалась повышенная частота гематологической токсичности, особенно нейтропении и тромбоцитопении.

²Об 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.

³Сообщалось 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.

⁴Только при инфузии мелфалана во время регионарной перфузии конечности.

⁵У пациентов с миеломой и почечной недостаточностью в начале лечения мелфаланом наблюдалось транзиторное повышение концентрации мочевины в крови.

⁶Клинически значимые нежелательные реакции, связанные с применением мелфалана в комбинации с талидомидом и преднизолоном или дексаметазоном, и, в меньшей степени, мелфалана в комбинации с леналидомидом и преднизолоном включают: тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

https://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон: + 375 (17) 242-00-29

Факс: + 375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Наиболее вероятными ранними проявлениями острой передозировки мелфалана 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 4-х недель после передозировки, пока не будет отмечено признаков их нормализации.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкилирующие средства; аналоги азотистого иприта.

Код АТХ: L01AA03

Механизм действия

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 содержания 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.

Элиминация

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 $465 \pm 17,2$ минуты, соответственно, со средним клиренсом – $55,0 \pm 9,4$ мл/мин.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не найдено корреляции между возрастом и клиренсом мелфалана или возрастом и периодом полувыведения мелфалана.

Почечная недостаточность

Клиренс мелфалана при почечной недостаточности может снижаться.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Повидон К12

Хлороводородная кислота

Растворитель

Натрия цитрат

Пропиленгликоль

Этанол (96 %)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Раствор препарата Алкеран несовместим с инфузионными растворами, содержащими декстрозу (глюкозу). Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Восстановленный раствор

Раствор препарата Алкеран недостаточно стабилен и должен быть приготовлен непосредственно перед применением. Раствор, не использованный в течение 1 часа после приготовления, следует уничтожить.

Приготовленный раствор препарата Алкеран нельзя хранить в холодильнике, так как это вызывает образование осадка.

Стабильность раствора препарата Алкеран снижается при его дальнейшем разведении в инфузионном растворе, а также при повышении температуры окружающей среды.

Разведенный раствор

Общее время от приготовления раствора до завершения инфузии не должно превышать 1 часа при температуре приблизительно 25°C.

В случае помутнения раствора или образования осадка его следует уничтожить (см. раздел 6.6.).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C в защищенном от света месте.

Условия хранения после приготовления раствора лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат: по 50,0 мг мелфалана во флакон из нейтрального прозрачного стекла, закрытый бромбутиловой резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой.

Растворитель: по 10 мл во флакон из нейтрального прозрачного стекла, закрытый 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 листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности при работе с препаратом Алкеран

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.

Весь оставшийся лекарственный препарат или отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

Инструкция по приготовлению раствора препарата Алкеран для внутрисосудистого введения

Раствор готовят путем смешивания лиофилизированного порошка с растворителем, который прилагается к флакону с лиофилизатом:

1. Флаконы с порошком и растворителем должны быть комнатной температуры. Если использовать холодный растворитель, растворение лиофилизованного порошка препарата Алкеран может пройти не полностью и в растворе могут содержаться нерастворившиеся частицы.
2. 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 неэнергичное встряхивание может привести к образованию нерастворимых частиц.
3. 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 препарата Алкеран недостаточно стабилен и должен быть приготовлен непосредственно перед применением. Раствор, не использованный в течение одного часа после приготовления, следует уничтожить. Приготовленный раствор препарата Алкеран нельзя хранить в холодильнике, так как это вызывает образование осадка.

Раствор препарата Алкеран рекомендуется разводить только 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций и не смешивать с инфузионными растворами, содержащими декстрозу. Стабильность раствора препарата Алкеран 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 температуре приблизительно 25°C. В случае помутнения раствора или образования осадка его следует уничтожить (см. «Утилизация»).

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат или отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Аспен Хэлс»

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

Тел.: (495) 969 20 51,

факс: (495) 969 20 53

ru-info@aspenpharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Алкеран доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.