

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Мелфалан, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мелфалан.

Каждый флакон содержит 50 мг мелфалана (в виде гидрохлорида).

1 мл раствора после восстановления содержит 5 мг мелфалана (в виде гидрохлорида).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения.

Ллиофилизат

Ллиофилизированный порошок или масса от белого до почти белого цвета.

Растворитель

Прозрачный бесцветный раствор.

pH восстановленного раствора от 6,0 до 7,0.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания 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 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Общие рекомендации

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

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

Поскольку мелфалан обладает миелосупрессивным действием, во время терапии необходимо часто проводить анализ крови, а при необходимости введение очередной дозы препарата следует отложить или скорректировать дозу (см. раздел 4.4).

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 (см. разделы 4.4 и 4.8).

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.

Режим дозирования

Взрослые

Внутривенная инфузия

Множественная миелома

Препарат Мелфалан 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 Мелфалан назначают в дозе 0,4 мг/кг массы тела (16 мг/м^2); 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 Мелфалан назначают однократно в дозе от 100 до 200 мг/м^2 (приблизительно от 2,5 до 5,0 мг/кг массы тела). При применении препарата в дозах более 140 мг/м^2 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 препарат Мелфалан обычно применяется в дозе 1 мг/кг массы тела (приблизительно 40 мг/м^2) с интервалом 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/м^2) с интервалом в 4 – 6 недель.

Перфузия

Злокачественная меланома

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Опыт применения высокодозной терапии мелфаланом у пациентов пожилого возраста ограничен. Перед началом высокодозной внутривенной терапии препаратом Мелфалан 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 ограниченным 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 нарушением функции почек

Клиренс мелфалана может снижаться при почечной недостаточности (см. раздел 4.4). При внутривенном введении стандартных доз препарата Мелфалан ($8 - 40 \text{ мг/м}^2$) 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 высокодозной терапии препаратом Мелфалан ($100 - 240 \text{ мг/м}^2$) 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 высокодозной терапии препаратом Мелфалан 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 высокодозная терапия препаратом Мелфалан без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не рекомендуется.

Высокодозная терапия мелфаланом в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток успешно осуществлялась даже у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

Дети

Распространенная нейробластома у детей

Препарат Мелфалан назначают в дозах от 100 до 240 мг/м^2 (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.

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

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

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

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

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

При введении раствора препарата следует избегать экстравазации. В случае затрудненного доступа к периферическим венам препарат вводят в центральные вены. Высокие дозы препарата Мелфалан (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.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мелфалану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед введением высоких доз мелфалана следует убедиться в адекватности общего состояния пациента и функции внутренних органов, также рекомендуется назначение

антибактериальных средств и препаратов крови с профилактической целью. При применении препарата в дозах более 140 мг/м^2 необходимо проводить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Вакцинация живыми вакцинами представляет риск заражения пациентов с ослабленным иммунитетом. По этой причине вакцинация живыми вакцинами не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Мониторинг

Поскольку мелфалан 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.

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

Препарат Мелфалан 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 4.2 и 4.8).

Мутагенность

У пациентов, получающих терапию мелфаланом, 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 преднизонам 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 обеспечивать 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 мелфалана может снижаться. У пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести начальную дозу мелфалана 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 применении мелфалана, леналидомида и преднизона / мелфалана, талидомида и преднизона или дексаметазона не рекомендуется принимать комбинированные оральные контрацептивы вследствие повышенного риска венозной тромбозмболии. 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 тромбозмболии сохраняется в течение 4 – 6 недель после прекращения приема комбинированных оральных контрацептивов.

Вспомогательные вещества

Натрий

Препарат Мелфалан для внутрисосудистого введения содержит 46,92 мг натрия в каждом флаконе, что эквивалентно 2,346 % рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы (2 г) натрия для взрослого человека. Это следует учитывать пациентам, соблюдающим диету с низким содержанием натрия.

Этанол

Препарат Мелфалан содержит 411 мг этанола в каждом флаконе, что эквивалентно 41,1 мг/мл (4 % м/об). Содержание этанола в каждом флаконе препарата эквивалентно менее 11 мл пива или 5 мл вина. Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и таким группам высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

Пропиленгликоль

Препарат Мелфалан содержит 6,0 мл пропиленгликоля на один флакон препарата. Может вызывать симптомы, схожие с приемом алкоголя.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Внутривенное введение высоких доз мелфалана 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.

У пациентов, которым перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток внутривенно вводили высокие дозы мелфалана 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 пациента в ответ на введение вакцины.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам и мужчинам во время лечения мелфаланом следует использовать надежные способы контрацепции.

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

Беременность

Данных о применении мелфалана у беременных нет. Ввиду его мутагенных свойств и структурного сходства с известными тератогенными соединениями, возможно, что мелфалан может вызывать врожденные дефекты у детей пациентов, получавших препарат. В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность.

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

Лактация

Применение препарата Мелфалан в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

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

Некоторые исследования на животных показали, что мелфалан оказывает неблагоприятное влияние на сперматогенез. Поэтому возможно, что мелфалан может привести к временной или постоянной стерильности пациентов мужского пола.

Мужчинам, получающим терапию препаратом Мелфалан, 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.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Для мелфалана 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 креатинфосфокиназы (КФК) в крови, субъективное и преходящее ощущение тепла и/или покалывания (только при перфузии).

Табличное резюме нежелательных реакций

Для классификации частоты нежелательных реакций использовались следующие градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Классы и системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные	Частота неизвестна	Вторичный острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический

Классы и системы органов	Частота	Нежелательные реакции
новообразования (включая кисты и полипы)		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 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 стандартных дозах
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Нарушение функции печени, начиная от изменения активности функциональных печеночных проб до клинических проявлений гепатита или желтухи; окклюзия вен при терапии высокими дозами
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алопеция при терапии высокими дозами
	Часто	Алопеция при терапии стандартными дозами
	Редко	Макулопапулезная сыпь и

Классы и системы органов	Частота	Нежелательные реакции
		зуд (см. также нарушения со стороны иммунной системы)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани ⁴	Очень часто	Атрофия мышц, фиброз мышц, миалгия, увеличение активности креатинфосфокиназы крови
	Часто	Синдром межфасциального пространства (компаратмент-синдром)
	Частота неизвестна	Некроз мышц, рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Повышение уровня мочевины крови ⁵
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Частота неизвестна	Азооспермия, аменорея
Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии ⁶
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Субъективное и преходящее ощущение тепла и/или покалывания

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.

Частота развития диареи, рвоты и стоматита является дозозимитирующим фактором токсичности у пациентов, получавших высокие дозы мелфалана при внутривенном введении в сочетании с

трансплантацией гемопоэтических 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 (см. разделы 4.2 и 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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 Российской Федерации

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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения.

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»).

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения.

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25.

Телефон.: + 996 312 21 92 86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://dlsmi.kg/>

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 заключается в подавлении функции костного мозга с развитием лейкопении, тромбоцитопении и анемии.

Лечение

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 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 и фармакодинамические эффекты

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 2 – 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.

Элиминация

У 8 пациентов при введении однократного болюса мелфалана в дозах от 0,5 до 0,6 мг/кг массы тела, начальный и терминальный периоды полувыведения составляли, соответственно, $7,7 \pm 3,3$ мин и $108 \pm 20,8$ мин. 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. Это позволяет предполагать, что главным фактором, определяющим длительность периода полувыведения в организме человека, является, скорее, его спонтанная деградация, а не ферментный метаболизм.

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, соответственно, $6,5 \pm 3,6$ и $41,4 \pm 16,5$ минут. 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, средний начальный и терминальный периоды полувыведения составили, соответственно, $8,8 \pm 6,6$ и $73,1 \pm 45,9$ минут, 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 $46,5 \pm 17,2$ минут, соответственно, со средним клиренсом – $55,0 \pm 9,4$ мл/мин.

Почечная недостаточность Клиренс мелфалана при нарушении функции почек может снижаться.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Коллидон 12 PF (повидон)

1 М раствор хлористоводородной кислоты (для коррекции pH).

Растворитель

Натрия цитрат безводный

Пропиленгликоль

Этанол 96 %

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Раствор препарата Мелфалан **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

2 года.

Восстановленный раствор

Раствор препарата Мелфалан должен быть приготовлен непосредственно перед применением. Неиспользованную часть препарата необходимо утилизировать.

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

Разведенный раствор

При комнатной температуре (приблизительно 25 °C) общее время от момента приготовления раствора препарата Мелфалан до завершения его инфузии не должно превышать 1 часа.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения по 50 мг во флаконе из прозрачного бесцветного стекла типа I вместимостью 10 мл, укупоренном хлорбутиловой резиновой пробкой, обжатом алюминиевым колпачком с защитной полипропиленовой пластиковой крышкой «flip-off» с прилагаемым растворителем по 10 мл во флаконе из прозрачного бесцветного стекла типа I вместимостью 10 мл, укупоренном хлорбутиловой резиновой пробкой, обжатом алюминиевым колпачком с защитной полипропиленовой пластиковой крышкой «flip-off».

По 1 флакону с лиофилизатом и по 1 флакону с растворителем в контурную ячейковую упаковку. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

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

Меры предосторожности при обращении с препаратом Мелфалан

При обращении с препаратом Мелфалан следует придерживаться указаний по обращению с цитостатиками в соответствии с местными рекомендациями и/или нормативными актами.

Персонал должен быть проинструктирован о правилах приготовления раствора препарата и безопасном обращении с цитостатическими препаратами. Беременные или планирующие беременность женщины не должны допускаться к обращению с данным лекарственным препаратом.

Работу с препаратом Мелфалан следует проводить в асептическом помещении, оборудованном вертикальным шкафом с ламинарным потоком воздуха, либо, при его отсутствии, специально отведенной смежной комнатой или палатой.

При обращении с препаратом Мелфалан персонал должен носить защитную одежду:

- Одноразовые перчатки надлежащего качества из хирургического латекса или поливинилхлорида (резиновые перчатки не являются надежными).
- Одноразовая медицинская лицевая маска надлежащего качества.

- Защитные очки.
- Одноразовый фартук.
- Другая соответствующая защитная одежда – при работе в асептических условиях.

Пролитый раствор следует немедленно удалить путем протирания влажными одноразовыми бумажными полотенцами, которые должны быть безопасно утилизированы в соответствии с местными рекомендациями и/или нормативными документами. Загрязненные поверхности необходимо промыть большим количеством воды. Персонал должен быть в защитной одежде.

При попадании раствора препарата Мелфалан на кожу следует немедленно и тщательно промыть ее большим количеством холодной воды с мылом; в таких случаях целесообразно обратиться к врачу.

При контакте мелфалана с глазами следует немедленно промыть глаза раствором натрия хлорида для промывания глаз и без промедления обратиться к врачу. При отсутствии раствора натрия хлорида можно использовать большое количество воды.

Правила приготовления раствора препарата Мелфалан для внутрисосудистого введения

Раствор готовят **при комнатной температуре** путем восстановления лиофилизированного порошка в растворителе, который прилагается к флакону с препаратом Мелфалан. Флаконы с лиофилизатом и растворителем перед восстановлением должны быть комнатной температуры. Если использовать холодный растворитель, восстановление лиофилизированного порошка может произойти 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 должно быть разведено содержимое каждого флакона. Медленное добавление растворителя и неэнергичное 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. Полученный раствор содержит эквивалент безводного мелфалана из расчета 5 мг/мл и имеет pH от 6,0 до 7,0.

Восстановленный раствор – прозрачный раствор, от бесцветного до светло-желтоватого цвета.

Раствор препарата Мелфалан недостаточно стабилен и должен быть приготовлен непосредственно перед применением.

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

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

Стабильность раствора препарата Мелфалан снижается при его дальнейшем разведении в инфузионном растворе, а также при повышении температуры окружающей среды. При комнатной температуре (приблизительно 25 °C) общее время от момента приготовления раствора препарата Мелфалан до завершения его инфузии не должно превышать 1 часа.

Если в приготовленном или разбавленном растворе препарата Мелфалан появится помутнение или кристаллизация, его следует уничтожить.

Утилизация

Раствор, не использованный в течение 1 часа после приготовления, следует уничтожить в соответствии с инструкциями по обращению с цитотоксическими лекарственными препаратами и их утилизации.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

Адрес: «Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская республика

Российская Федерация

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед», Индия

Адрес: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Телефон/факс: +7 (495) 981-00-88

Электронная почта: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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