

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алкеран, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мелфалан.

Каждая таблетка содержит 2 мг мелфалана.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Алкеран показан к применению при:

- Множественной миеломе;
- Прогрессирующем раке яичников;
- Истинной полицитемии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Алкеран должен назначать врач и применяться под наблюдением медицинского специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

Режим дозирования

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 соответствующим руководствам.

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

Пациенты 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.

Пациенты с нарушением функции почек

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. В то же время, по причине уремии может снижаться функция костного мозга. Таким пациентам может потребоваться снижение дозы (см. раздел 4.4).

Данная группа пациентов должна находиться под тщательным наблюдением. Начальную дозу исправляют в зависимости от клиренса креатинина; последующие дозы определяют в соответствии с реакцией со стороны периферической крови (см. раздел 4.4).

Дети

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

Способ применения

Внутрь. Таблетки не следует делить на части.

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.

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;
- 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;
- паренхиматозный гепатит;
- подагрический артрит;
- уратная нефропатия;
- нефрит;
- заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации.

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.

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.

- *Солитарные опухоли*

Применение алкилирующих средств связано с развитием вторичных первичных злокачественных новообразований. Этот риск выше всего при применении мелфалана в сочетании с леналидомидом и преднизоном, а также, в меньшей степени, талидомидом и преднизоном 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).

Пациенты с нарушением функции почек

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. 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 4.2). В связи с этим в данной группе пациентов требуется тщательное наблюдение.

Контрацепция

В связи с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии у пациенток с множественной миеломой прием 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 им избегать зачатия ребенка, а перед началом терапии получить консультацию по сохранению спермы из-за риска развития необратимого бесплодия в результате лечения (см. раздел 4.6).

Тромбоэмболические явления

Использование мелфалана в комбинации с леналидомидом и преднизоном, либо талидомидом и преднизоном или дексаметазоном связано 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 тромбоза у пациента лечение следует прекратить и начать стандартную терапию антикоагулянтами. После стабилизации состояния пациента на фоне терапии антикоагулянтами и устранения осложнений, вызванных тромбозом, 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». Терапия антикоагулянтами должна быть продолжена (см. раздел 4.5).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

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

Дети

У детей при применении комбинации бусульфана-мелфалан сообщалось, что введение мелфалана менее чем через 24 ч 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция

Женщинам следует использовать надежные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

Пациентам мужского пола, получающим препарат Алкеран, рекомендуется во время лечения мелфаланом и первые 6 месяцев после лечения им избегать зачатия ребёнка (см. раздел 4.6).

Беременность

Данных о применении препарата Алкеран у беременных нет. В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность. Прием препарата Алкеран во время беременности противопоказан, особенно в первом триместре (см. раздел 4.3).

Лактация

Прием 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, прием препарата Алкеран может привести к временной или стойкой стерильности пациентов мужского пола.

Мужчинам, получающим терапию мелфаланом, рекомендуется не планировать зачатие 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 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

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.

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)	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 сосудов ⁴	Частота неизвестна	Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Интерстициальный пневмонит и фиброз легких (включая сообщения о смертельных исходах)
Желудочно-кишечные нарушения 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 репродуктивной системы и	Очень часто	Аменорея

молочной железы	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. раздел 4.4).

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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

Телефон: + 375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

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 промежуточных бис-2-хлорэтильных групп углеродных соединений с гуанином в 7 позиции в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) и перекрестном сшивании двух спиралей ДНК, что приводит к нарушению репликации клеток.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 с участием 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.

Элиминация

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 ч.

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.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Клиренс мелфалана при нарушении функции почек может снижаться.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая (РН - 102)

Кросповидон

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 8 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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 листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими препаратами.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ирландия

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь

ООО «Аспен Хэлс»

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

Телефон: (495) 969 20 51

Факс: (495) 969 20 53

Электронная почта: 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/>.