

## Состав и форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выдавленной надписью "GX EH3" на одной стороне и "A" - на другой; ядро таблетки белого или почти белого цвета.

1 таблетка содержит:

*Активное вещество:* мелфалан 2 мг.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

*Состав оболочки:* Опадрай белый YS-1-18097-A (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол).

## Фармакологическое действие

Противоопухолевый препарат, бифункциональное алкилирующее соединение. Процесс алкилирования состоит в ковалентном связывании образующихся из двух бис-2-хлорэтильных групп углеродных промежуточных соединений с 7-азотом гуанина в ДНК и перекрестном связывании двух цепей ДНК, что приводит к нарушению репликации клеток.

В/в введение Алкерана в виде монотерапии или в комбинации с другими цитотоксическими препаратами также эффективно при множественной миеломе, как и пероральный прием Алкерана. В/в введение Алкерана в высоких дозах (с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или без нее) в качестве первой линии терапии или для консолидации ремиссии после стандартной цитостатической химиотерапии приводит к полной ремиссии у 50% пациентов с множественной миеломой.

Алкеран в высоких дозах (с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток или без нее) применялся как в виде монотерапии, так и в комбинации с лучевой терапией и/или другими цитотоксическими препаратами, для консолидации ремиссии после стандартного лечения при распространенной нейробластоме у детей.

В/в введение Алкерана в виде монотерапии и в комбинации с другими цитотоксическими препаратами позволяет достичь объективного эффекта примерно у 50% пациенток с распространенной аденокарциномой яичника.

Прием препарата в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами оказывает значительный терапевтический эффект у ряда пациенток с распространенной карциномой молочной железы; кроме того, мелфалан применялся в рамках адъювантной терапии после операции по поводу карциномы молочной железы.

Эффективен при лечении больных истинной полицитемией.

## Фармакокинетика

### *Всасывание*

У 13 пациентов, получавших мелфалан перорально в дозе 0.6 мг/кг массы тела, всасывание характеризовалось большой вариабельностью – как по времени до первого появления препарата в плазме (диапазон от 0 до 336 мин), так и по значению  $C_{\max}$  в плазме (диапазон от 70 до 63 нг/мл). У 5 пациентов, которым эквивалентную дозу мелфалана вводили в/в, средняя абсолютная биодоступность составляла была  $56 \pm 27\%$ .

Фармакокинетика мелфалана при в/в введении в стандартных и высоких дозах соответствует би-экспоненциальной двухкамерной модели.

.У 18 пациентов, получавших мелфалан перорально в дозах от 0.2 до 0.25 мг/кг массы тела,  $C_{\max}$  в плазме (диапазон от 87 до 350 нг/мл) достигалась в пределах 0.5–2.0 ч. При приеме таблеток мелфалана сразу же после еды время до достижения  $C_{\max}$  в плазме увеличивалось, а AUC уменьшалась на 39 – 45%.

### *Распределение*

После введения препарата в виде двухминутной инфузии в дозах от 5 до 23 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела (около 0.1– 0.6 мг/кг массы тела) 10 больным раком яичника или миеломной болезнью средний  $V_d$  в равновесном состоянии и центральный компартмент составили  $29.1 \pm 13.6$  л и  $12.2 \pm 6.5$  л соответственно. У 28 больных с различными злокачественными новообразованиями, получавших препарат в дозах от 70 до 200 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в виде 2–20-минутных инфузий, средний  $V_d$  в равновесном состоянии и центральный компартмент равнялись соответственно  $40.2 \pm 18.3$  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 распространенной меланомой средний  $V_d$  в равновесном состоянии и центральный компартмент равнялись соответственно  $2.87 \pm 0.8$  л и  $1.01 \pm 0.28$  л.

### *Метаболизм*

Данные, полученные in vivo и in vitro, позволяют предполагать, что главным фактором, определяющим  $T_{1/2}$  препарата у человека, является спонтанная дегградация, а не ферментная.

### *Выведение*

У 13 пациентов после перорального приема мелфалана в дозе 0.6 мг/кг массы тела средний  $T_{1/2}$  конечной фазы равнялся  $90 \pm 57$  мин, при этом за 24 ч в моче обнаруживалось 11% препарата.

У 8 пациентов после однократного болюсного введения Алкерана в дозе 0.5–0.6 мг/кг  $T_{1/2}$  в начальной и терминальной фазе составляли соответственно  $7.7 \pm 3.3$  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 и 105 мин соответственно.  $T_{1/2}$  при добавлении мелфалана к сыворотке пациентов *in vitro* при 37°C был подобен таковому *in vivo* и составлял  $126 \pm 6$  мин. Это позволяет предполагать, что главным фактором, определяющим длительность  $T_{1/2}$  в организме человека, является, скорее, его спонтанная деградация, а не ферментный метаболизм.

После введения препарата в виде двухминутной инфузии в дозах от 5 до 23 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела (около 0.1–0.6 мг/кг массы тела) 10 больным раком яичника или миеломной болезнью  $T_{1/2}$  в начальной и терминальной фазе составляли соответственно  $8.1 \pm 6.6$  и  $76.9 \pm 40.7$  минут, а средний клиренс –  $342.7 \pm 96.8$  мл/мин.

У 15 детей и 11 взрослых, получавших высокодозную (140 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела) в/в терапию мелфаланом на фоне форсированного диуреза, средний  $T_{1/2}$  в начальной и терминальной фазе составляли соответственно  $6.5 \pm 3.6$  и  $41.4 \pm 16.5$  мин. У 28 больных различными злокачественными новообразованиями, получавших препарат в дозах от 70 до 200 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в виде 2–20-мин инфузий средний  $T_{1/2}$  в начальной и терминальной фазе составляли соответственно  $8.8 \pm 6$  и  $73.1 \pm 45.9$  мин, а средний клиренс –  $564.6 \pm 159.1$  мл/мин.

При гипертермической (39°C) перфузии нижней конечности мелфаланом в дозе 1.75 мг/кг массы тела у 11 пациентов с распространенной меланомой средний  $T_{1/2}$  в начальной и терминальной фазе составляли соответственно  $3.6 \pm 1.5$  и  $465 \pm 17.2$  мин соответственно, а средний клиренс –  $55.0 \pm 9.4$  мл/мин.

У 18 больных, получавших мелфалан перорально в дозе 0.2–0.25 мг/кг массы тела, средний  $T_{1/2}$  составил  $1.12 \pm 0.15$  ч.

## Показания препарата Алкеран

Для приема внутрь

Показан при:

- множественной миеломе;
- распространенной аденокарциноме яичника.

Может применяться при:

- карциноме молочной железы;
- истинной полицитемии.

## Режим дозирования

Алкеран должен назначаться только врачами, имеющими опыт проведения цитостатической терапии злокачественных новообразований.

Взрослым при *множественной миеломе* для приема внутрь обычно назначают по 0.15 мг/кг массы тела в несколько приемов на протяжении 4 дней, повторяя циклы с интервалами 6 недель. Однако использовались и многие другие режимы, с которыми можно подробно ознакомиться в специальной литературе. Прием мелфалана внутрь с одновременным

назначением преднизолона может быть более эффективным, чем монотерапия мелфаланом. Комбинированная терапия обычно назначается по прерывистой схеме.

Терапия длительностью более 1 года у пациентов, отвечающих на терапию, по-видимому, не сопровождается более высокой эффективностью.

При *распространенной аденокарциноме яичников* при приеме внутрь обычно назначают по 0.2 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 5 дней, повторяя циклы каждые 4 – 8 недель или после восстановления картины периферической крови.

## **Побочные действия**

Миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), диспепсия (тошнота, рвота, диарея), стоматит, аллергическая сыпь, зуд, облысение, гиперурикемия; редко: пневмофиброз, гемолитическая анемия, у женщин (в период менопаузы) — подавление функции яичников.

## **Противопоказания к применению**

- повышенная чувствительность к мелфалану.

## **Применение при беременности и кормлении грудью**

Следует избегать применения мелфалана при беременности, особенно в I триместре. В каждом индивидуальном случае потенциальный риск для плода должен соотноситься с ожидаемой пользой для матери.

Женщины, получающие Алкеран, должны прекратить грудное вскармливание.

Если любой из партнеров получает Алкеран, следует пользоваться надежными методами контрацепции.

Тератогенный потенциал Алкерана не изучался. С учетом его мутагенных свойств и структурного сходства с известными тератогенными соединениями, не исключено, что Алкеран может вызывать врожденные пороки развития у детей, родившихся у пациентов, получавших этот препарат.

У значительного числа женщин, не достигших менопаузы, Алкеран подавляет функцию яичников, что вызывает аменорею. Некоторые данные указывают на возможность неблагоприятного влияния Алкерана на сперматогенез, следовательно, при его применении не исключено развитие преходящей или стойкой стерильности у мужчин.

## **Применение при нарушениях функции почек**

При нарушении функции почек клиренс мелфалана может снизиться, хотя сильно варьирует. При в/в введении препарата в стандартных дозах (8–40 мг/м<sup>2</sup>) пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется уменьшить начальную дозу на 50%, а в дальнейшем подбирать дозу в зависимости от степени угнетения функции

костного мозга.

При в/в введении препарата в высоких дозах (100–240 мг/м<sup>2</sup>) 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 мелфаланом без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30–50 мл/мин) дозу уменьшают на 50%. При тяжелой почечной недостаточности высокодозная терапия мелфаланом без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не рекомендуется.

## **Особые указания**

Иммунизация живой вакциной иногда может вызвать развитие инфекции у пациента с ослабленным иммунитетом. По этой причине применение живых вакцин на фоне терапии мелфаланом не рекомендуется.

При экстравазации раствор Алкерана для инъекций может вызывать местное повреждение окружающих сосудов тканей, поэтому он не должен вводиться непосредственно в периферическую вену. Рекомендуется вводить раствор Алкерана медленно на фоне быстрой инфузии через специальный закрывающийся доступ в инфузионной системе или в центральную вену.

Учитывая высокий риск и необходимость в сложной поддерживающей терапии при лечении препаратом, в/в высокодозную терапию Алкераном следует проводить только в специализированных центрах, имеющих соответствующие условия, под наблюдением опытных специалистов. У пациентов, получающих высокодозную в/в терапию Алкераном, необходимо решить вопрос о профилактическом назначении антибактериальных препаратов и, если потребуется, компонентов крови. Перед проведением высокодозной терапии мелфаланом необходимо обеспечить адекватное общее состояние организма и функции органов.

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

При применении Алкерана следует выполнять рекомендации по применению цитотоксических препаратов.

Выведение мелфалана у пациентов с почечной недостаточностью может снижаться. Кроме того, при почечной недостаточности может возникать угнетение костномозгового кроветворения уремического генеза. В таких случаях может потребоваться снижение дозы препарата, а пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача.

У пациентов, получавших Алкеран, обнаруживались хромосомные aberrации.

Мелфалан, как и другие алкилирующие препараты, может вызвать развитие лейкоза у человека. Есть сообщения об остром лейкозе после длительной терапии мелфаланом по поводу амилоидоза, меланомы, множественной миеломы, макроглобулинемии, холодового агглютининового синдрома и рака яичника. Сравнительный анализ больных раком яичника,

получавших и не получавших алкилирующие препараты, включая мелфалан, выявил достоверное возрастание заболеваемости острым лейкозом в первой группе. Перед назначением Алкерана нужно сопоставить риск развития лейкоза с потенциальным терапевтическим эффектом препарата.

#### *Контроль лабораторных показателей*

Поскольку Алкеран является миелосупрессивным средством, в ходе терапии очень важно регулярно определять число форменных элементов крови, при необходимости корректируя дозу или временно откладывая 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.

#### *Правила безопасного обращения с препаратом*

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

Раствор Алкерана должен готовиться под наблюдением опытного фармацевта, владеющего правилами безопасного обращения с препаратом и знакомым с его свойствами. Раствор мелфалана должен готовиться в асептических условиях на специальном оборудовании (в лабораторном шкафу с вертикальной вытяжкой), либо, если такового нет, в специально выделенном изолированном помещении в аптеке или клинике. Персонал, который готовит растворы или делает инъекции, должен надевать специальную защитную одежду: одноразовые перчатки из хирургического латекса или поливинилхлорида хорошего качества (резиновые не подходят), хирургическую маску соответствующего качества, защитные очки, которые следует тщательно мыть водой после использования, одноразовый фартук.

При работе в асептических условиях потребуются другая одежда.

При разбрызгивании или пролипании раствора персонал, одетый в соответствующую защитную одежду, должен немедленно протереть поверхность влажными одноразовыми бумажными полотенцами, которые потом сразу же складывают в контейнер для опасных отходов, а затем уничтожают согласно установленной процедуре. Поверхность, на которую попал препарат, нужно вымыть большим количеством воды.

При попадании раствора мелфалана 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 хлористого натрия можно использовать большое количество воды.

#### *Правила безопасного обращения с таблетками мелфалана*

При обращении с лекарственными формами мелфалана необходимо соблюдать указания по обращению с цитостатиками, имеющиеся в местных рекомендациях и/или соответствующих

нормативных актах.

Если наружная оболочка таблетки не повреждена, то обращение с таблетками мелфалана не сопряжено с риском. Таблетки мелфалана не следует разламывать.

#### *Правила уничтожения препарата*

Раствор Алкерана должен быть уничтожен в соответствии с установленными требованиями. При отсутствии таковых он подлежит такой же процедуре уничтожения, как и другие токсические химические вещества, например высокотемпературному сжиганию и глубокому захоронению.

Уничтожение острых предметов (например игл, шприцев, инфузионных систем и ампул) должно проводиться в жестких контейнерах с предупреждающей надписью об опасности. Персонал, проводящий уничтожение, должен быть осведомлен о соблюдении всех предосторожностей. Процедуры уничтожения должны соответствовать местным нормативным требованиям.

Таблетки мелфалана уничтожают в соответствии с местными нормативными требованиями к уничтожению цитостатиков.

## **Передозировка**

*Симптомы:* первыми проявлениями острой передозировки Алкерана при в/в введении являются тошнота и рвота, может развиваться поражение слизистой оболочки ЖКТ с диареей, иногда геморрагической. При приеме внутрь наиболее вероятными первыми симптомами острой передозировки являются побочные реакции со стороны ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею. Основное токсическое действие мелфалана (как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении) заключается в подавлении костномозгового кроветворения с развитием лейкопении, тромбоцитопении и анемии.

*Лечение:* при необходимости следует проводить общие мероприятия поддерживающего характера, вместе с переливаниями крови и тромбоцитарной массы, а также решить вопрос о госпитализации пациентов для проведения противомикробной терапии и назначения стимуляторов гемопоэза. Специфического антидота не существует. Необходимо тщательно контролировать показатели периферической крови в течение не менее четырех недель после передозировки, пока не появятся признаки их нормализации.

## **Лекарственное взаимодействие**

В/в введение мелфалана в высоких дозах одновременно с налидиксовой кислотой приводило у детей к летальному исходу вследствие развития геморрагического энтероколита.

У пациентов, которым перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в/в вводили мелфалан в высоких дозах и в последующем назначали циклоспорин для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина», описаны случаи нарушения функции почек.

## **Условия хранения препарата Алкеран**

Препарат в форме таблеток следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2 до 8°C.

## **Срок годности**

2 года.

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

## **Условия реализации**

Препарат отпускается по рецепту.