

**Торговое наименование:** Алкеран

**Международное непатентованное наименование:** мелфалан

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Действующее вещество:* мелфалан 2 мг.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, Опадрай® белый YS-1-18097-A (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол).

### Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне которых методом выдавливания нанесены надписи: «GX EN3» и на другой стороне: «А». Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые и иммуномодулирующие агенты, противоопухолевые средства, алкилирующие соединения, аналоги азотистого иприта

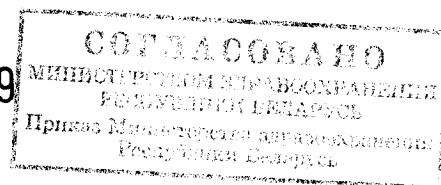
**Код АТХ:** L01AA03

### Фармакологические свойства

#### **Фармакодинамика**

#### **Механизм действия**

Мелфалан является бифункциональным алкилирующим средством. Процесс алкилирования состоит в ковалентном связывании образующихся из двух бис-2-хлорэтильных групп углеродных промежуточных соединений с азотом в 7 позиции гуанина ДНК и перекрестном связывании двух спиралей ДНК, что приводит к



нарушению репликации клеток.

### **Фармакокинетика**

#### Всасывание

Всасывание мелфалана при пероральном приеме сильно варьируется как по времени первого появления действующего вещества в плазме крови, так и по уровню максимальной концентрации в плазме.

В исследовании с участием 18 пациентов, получавших мелфалан перорально в дозах от 0,2 до 0,25 мг/кг массы тела, максимальная концентрация в плазме крови (диапазон от 87 до 350 нг/мл) была достигнута через 0,5 – 2,0 ч. При приеме таблеток мелфалана сразу после еды, смещалось время достижения максимальной концентрации в плазме крови и снижалась площадь под кривой концентрация-время на 39 – 54%.

#### Распределение

Проникновение мелфалана через гематоэнцефалический барьер ограничено. В нескольких исследованиях не было обнаружено определяемого количества препарата в спинномозговой жидкости. Низкие концентрации мелфалана в ликворе (~10% от уровня в плазме крови) наблюдались в исследовании у детей, которым назначались высокие дозы в однократный прием.

#### Выведение

У 13 пациентов после перорального приема мелфалана в дозе 0,6 мг/кг массы тела период полувыведения составил  $90 \pm 57$  мин, при этом через 24 ч в моче обнаруживалось 11% препарата.

У 18 пациентов после перорального приема мелфалана в дозе от 0,2 до 0,25 мг/кг массы тела, средний период полувыведения был  $1,12 \pm 0,15$  ч.

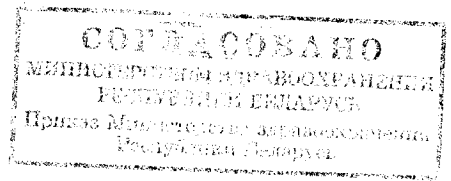
#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с нарушениями функции почек*

При нарушении функции почек клиренс мелфалана может быть снижен (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

##### *Пациенты пожилого возраста*

Не наблюдалось взаимосвязи между возрастом и клиренсом мелфалана или периодом полувыведения мелфалана (см. раздел «Способ применения и дозы»).



### **Показания к применению**

Множественная миелома.

Распространенная аденокарцинома яичника.

Карцинома молочной железы (монотерапия мелфаланом или сочетанное применение с другими препаратами демонстрирует заметный терапевтический эффект).

Алкеран может быть использован в лечении истинной полицитемии (эритремии).

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к мелфалану или любому вспомогательному веществу препарата.
- Период кормления грудью.

### **Применение в период беременности и грудного вскармливания**

#### Беременность

Алкеран не должен применяться во время беременности и особенно в течение первого триместра, за исключением случаев, когда применение абсолютно необходимо. Препарат следует использовать только в случаях, когда возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Тератогенный потенциал мелфалана не исследовался. Ввиду его мутагенных свойств и структурного сходства с известными тератогенными соединениями возможно, что мелфалан может вызвать врожденные дефекты у детей пациентов, получавших лечение препаратом.

Как и при любой цитотоксической химиотерапии, должны применяться надежные методы контрацепции, если один из партнеров получает лечение препаратом Алкеран.

#### Грудное вскармливание

Применение препарата Алкеран во время грудного вскармливания противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

#### Фертильность

Алкеран вызывает подавление функции яичников у женщин в пременопаузе, что приводит к аменорее у значительного числа пациенток.

В некоторых исследованиях на животных получены данные о том, что Алкеран может оказывать неблагоприятное воздействие на сперматогенез. Таким образом, возможно, что применение препарата Алкеран может привести к временной или постоянной стерильности у пациентов мужского пола.

Мужчины должны использовать надежные средства контрацепции во время лечения мелфаланом и в течение 6 месяцев после его окончания. До начала лечения мужчинам рекомендуется проконсультироваться по вопросу сохранения спермы в связи с возможностью развития необратимого бесплодия в результате лечения мелфаланом.

### Способ применения и дозы

#### Способ применения

Внутрь. Таблетки не следует делить на части.

Абсорбция мелфалана после приема внутрь переменна. При необходимости дозу можно осторожно увеличивать до появления признаков миелосупрессии с тем, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию препарата.

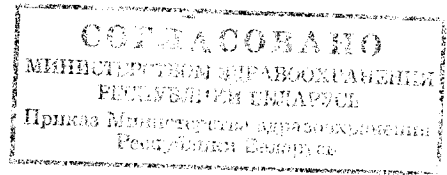
Так как мелфалан оказывает миелосупрессивное действие, во время терапии необходим постоянный контроль картины крови, и, при необходимости, лечение должно быть приостановлено или доза должна быть скорректирована (см. раздел «Меры предосторожности»).

Мелфалан является цитотоксическим веществом и потому должен назначаться только врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов.

#### Тромбоэмболия

Применение мелфалана в комбинации с леналидомидом и преднизолоном, или талидомидом и преднизолоном или дексаметазоном, повышает риск развития венозной тромбоэмболии (преимущественно тромбоза глубоких вен и легочной эмболии). Профилактика тромбоэмболии должна проводиться, как минимум, в течение первых 5 месяцев лечения, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска. Решение об использовании антитромботических профилактических мер должно приниматься после тщательной оценки факторов риска для конкретного пациента (см. разделы «Меры предосторожности» и «Побочное действие»).

Если у пациента наблюдаются какие-либо тромбоэмболические явления, лечение должно быть прекращено и начата стандартная антикоагулянтная терапия. После



стабилизации состояния пациента и устранения всех осложнений тромбозмболии, лечение мелфаланом в комбинации с леналидомидом и преднизоном, или талидомидом и преднизоном или дексаметазоном, может быть вновь начато с исходной дозы, базируясь на оценке польза-риск. Пациент должен продолжать антикоагулянтную терапию во время лечения мелфаланом.

### Дозы

#### *Множественная миелома*

Стандартная схема перорального дозирования составляет 0,15 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на несколько приемов, принимаемая на протяжении 4 дней; курс повторяют с интервалом в шесть недель. Однако, существуют многочисленные иные схемы, и для получения подробной информации следует обратиться к научной литературе.

Пероральное применение препарата Алкеран и преднизона может быть более эффективным, чем монотерапия препаратом Алкеран. Как правило, комбинацию мелфалан и преднизон назначают интермиттирующими курсами.

Лечение длительностью более одного года, у отвечающих на терапию пациентов, не сопровождается более высокой эффективностью.

#### *Распространенная карцинома яичников*

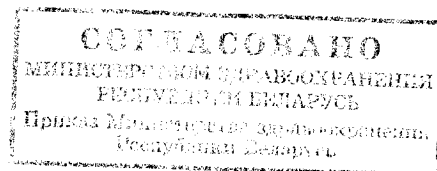
В качестве стандартной применяется дозировка 0,2 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на несколько приемов, принимаемая на протяжении 5 дней. Курс повторяют каждые 4-8 недель или по мере восстановления функции костного мозга.

#### *Карцинома молочной железы*

В качестве стандартной применяется доза 0,15 мг/кг массы тела или 6 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки, принимаемая на протяжении 5 дней, с повторением курса через 6 недель. Необходимо снижение дозы, если развивается токсическое поражение костного мозга.

#### *Истинная полицитемия (эритремии)*

Для ремиссии применяют дозы от 6 до 10 мг в день в течение 5-7 дней, затем от 2 до 4 мг ежедневно, до достижения контроля за заболеванием. Доза от 2 до 6 мг один раз в неделю использовалась при поддерживающей терапии. Если лечение препаратом Алкеран назначается на постоянной основе, необходимо проводить тщательный регулярный контроль клеточного состава крови на протяжении всего



лечения с корректировкой дозы или приостановлением лечения, ввиду возможного развития тяжелой миелосупрессии.

#### *Применение у детей*

Алкеран назначают детям лишь в редких случаях, поэтому конкретные рекомендации по дозированию отсутствуют.

#### *Применение у пациентов пожилого возраста*

Хотя Алкеран часто назначают лицам пожилого возраста в стандартном диапазоне доз, специальной информации по применению препарата у пациентов этой возрастной группы нет. При этом следует соблюдать осторожность при наличии у пациента почечной недостаточности.

#### *Применение у пациентов с почечной недостаточностью*

Клиренс мелфалана, и в норме переменный, при почечной недостаточности может быть снижен (см. раздел «Особые указания»).

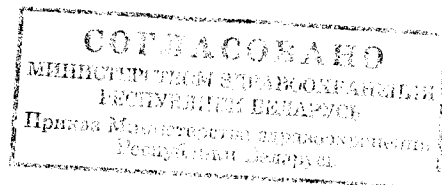
Существующие данные по фармакокинетике не подтверждают абсолютную необходимость снижения дозы препарата Алкеран у пациентов с почечной недостаточностью, однако на начальных этапах лечения, до установления его переносимости, целесообразно проводить терапию в сниженных дозах.

#### **Побочное действие**

На сегодняшний день для мелфалана не имеется клинической документации, где была бы обоснована точная частота возникновения побочных реакций. В зависимости от показаний, дозировки или комбинаций с другими препаратами, побочные реакции встречаются с разной частотой.

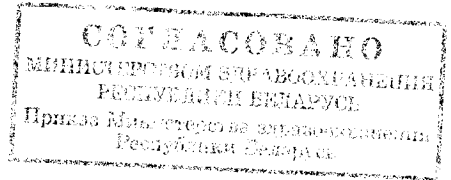
Частота определена следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $\leq 1/10000$ ), неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Доброкачественные, злокачественные и неспецифические новообразования (включая кисты и полипы)	Неизвестна	Вторичный острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром (см. раздел «Меры предосторожности»)
Нарушения со стороны крови и	Очень	Депрессия костного мозга, приводящая к



Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
лимфатической системы	часто	лейкопении, тромбоцитопении, нейтропении <sup>1</sup> и анемии
	Редко	Гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Гиперчувствительность <sup>2</sup> (см. «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Интерстициальная болезнь легких и пульмонарный фиброз (включая сообщения о смертельных исходах)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота <sup>3</sup> , рвота <sup>3</sup> и диарея; стоматит при приеме высоких доз
	Редко	Стоматит при приеме стандартных доз
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Заболевания печени, начиная от аномальных тестов функции печени до клинических проявлений, таких как гепатит и желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алоpecia при приеме высоких доз
	Часто	Алоpecia при приеме стандартных доз
	Редко	Макуло-папулезная сыпь и зуд (см. «Нарушения со стороны иммунной системы»)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Повышение уровня мочевины в крови <sup>4</sup>
Нарушения со стороны сосудов <sup>5</sup>	Неизвестна	Тромбоз глубоких вен и легочная эмболия
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Неизвестна	Азооспермия, аменорея
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Лихорадочное состояние

1. У пациентов пожилого возраста с недавно диагностированной множественной миеломой, получавших лечение мелфаланом в комбинации с леналидомидом и преднизолоном, или талидомидом и преднизолоном или дексаметазоном, наблюдалась с повышенной частотой токсическая реакция костного мозга, особенно нейтропения и тромбоцитопения (см. раздел «Меры предосторожности»).



2. Имелись нечастые сообщения об аллергических реакциях на мелфалан, таких как крапивница, отек, кожная сыпь и анафилактический шок, после первоначального или последующего применения, особенно после внутривенного введения. О связанной с этими явлениями остановке сердца сообщалось редко.
3. О реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как тошнота и рвота, сообщалось у 30% пациентов, получавших обычные пероральные дозы мелфалана.
4. Временное значительное повышение уровня мочевины в крови часто наблюдалось на ранних стадиях лечения мелфаланом у пациентов с миеломой и повреждением почек.
5. Клинически важные побочные реакции, связанные с применением мелфалана в комбинации с талидомидом и преднизоном или дексаметазоном, а также, в меньшей степени, при применении мелфалана с леналидомидом и преднизоном, включают: тромбоз глубоких вен и эмболии легочной артерии (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

## **Передозировка**

### Симптомы и сигналы

Наиболее вероятными ранними проявлениями острой передозировки препаратом Алкеран при приеме внутрь являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. Основное токсическое действие мелфалана заключается в подавлении функции костного мозга с развитием лейкопении, тромбоцитопении и анемии.

### Лечение

Лечение симптоматическое. Специфического антидота не существует. После передозировки необходим тщательный мониторинг показателей периферической крови на протяжении как минимум 4-х недель после передозировки, пока не будет отмечено признаков их стабилизации.

В случае необходимости следует провести общие мероприятия поддерживающего характера, переливание крови и тромбоцитарной массы. Кроме того, необходимо рассмотреть возможность госпитализации пациентов, противомикробную профилактику и назначение гематологических факторов роста.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

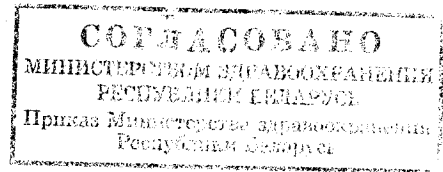
### Живые вирусные вакцины

Иммунизация пациентов с угнетенным иммунитетом живыми вакцинами не рекомендуется (см. раздел «Меры предосторожности»).

### Налидиксовая кислота

Внутривенное введение мелфалана в высоких дозах одновременно с налидиксовой кислотой у детей может привести к летальному исходу вследствие развития





геморрагического энтероколита.

#### Бусульфан

При использовании режима лечения бусульфан-мелфалан у детей, сообщалось о возможном развитии токсических реакций при приеме мелфалана менее чем через 24 часа после последнего перорального приема бусульфана.

#### Циклоспорин

У пациентов, получавших высокие дозы мелфалана внутривенно для подготовки к трансплантации костного мозга, и впоследствии получавших циклоспорин для предотвращения реакции отторжения трансплантата, наблюдалось нарушение функции почек.

#### **Меры предосторожности**

Алкеран следует использовать только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

У пациентов с угнетенным иммунитетом иммунизация живыми вакцинами может спровоцировать развитие инфекций. Поэтому прививки живыми вакцинами не рекомендуются.

#### Контроль

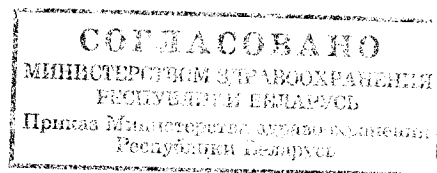
Поскольку Алкеран является сильным миелосупрессивным средством, необходимо проводить тщательный регулярный контроль клеточного состава крови во избежание возможного развития чрезмерной миелосупрессии и риска необратимой аплазии костного мозга.

Количество клеток крови может продолжать снижаться и после прекращения приема препарата, поэтому при первых признаках слишком резкого снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов лечение должно быть временно прекращено.

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

#### Венозные тромбозы

Пациенты, получающие мелфалан в комбинации с леналидомидом и преднизолоном, или талидомидом и преднизолоном или дексаметазоном, имеют повышенный риск развития тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии (см. раздел «Побочное действие»). Наиболее высок этот риск в течение первых 5 месяцев лечения,



особенно у пациентов с дополнительными факторами риска (например, курение, гипертония, гиперлипидемия и тромбоз в анамнезе). Этим пациентам следует особенно внимательно наблюдать и, по возможности, предпринять действия по минимизации всех изменяемых факторов риска. Рекомендации по тромбопрофилактике и дозированию/антикоагулянтной терапии приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Пациентам и врачам рекомендуется наблюдать за появлением признаков развития тромбоза. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью, если у них развиваются такие симптомы, как одышка, боль в груди, отек руки или ноги. Если у пациента наблюдаются какие-либо тромботические явления, лечение должно быть немедленно прекращено и начата стандартная антикоагулянтная терапия. После стабилизации состояния пациента с помощью антикоагулянтной терапии и устранения имеющихся осложнений тромботического явления, назначают лечение мелфаланом в комбинации с леналидомидом и преднизолоном, или талидомидом и преднизолоном или дексаметазоном в исходной дозе на основании оценки польза-риск. Пациент должен продолжать антикоагулянтную терапию на протяжении всего курса лечения.

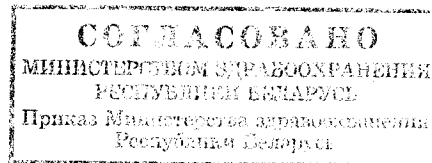
#### Нейтропения и тромбоцитопения

У пациентов пожилого возраста с недавно диагностированной множественной миеломой, получавших мелфалан в комбинации с леналидомидом и преднизолоном, или талидомидом и преднизолоном или дексаметазоном, наблюдалась повышенная частота развития токсического воздействия на кроветворение, особенно нейтропения и тромбоцитопения. Пациентам и врачам рекомендуется контролировать появление признаков повышенной кровоточивости, включая петехии и носовые кровотечения, особенно у пациентов, получающих перечисленные выше комбинированные схемы лечения (см. раздел «Побочное действие»).

#### Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью клиренс препарата Алкеран может быть снижен, а также может наблюдаться уремическая супрессия костного мозга. Поэтому таким пациентам может потребоваться снижение дозы (см. раздел «Способ применения и дозы») и им необходим особенно тщательный контроль.

Временное значительное повышение уровня мочевины в крови наблюдалось на ранних стадиях лечения мелфаланом пациентов с миеломой и поражением почек.



### Мутагенность

У пациентов, получавших лечение препаратом, наблюдались хромосомные aberrации.

### Канцерогенность (вторая первичная злокачественность)

*Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластические синдромы (МДС)*

Мелфалан вместе с другими алкилирующими агентами может быть лейкемогенным у человека.

Алкеран, как и другие алкилирующие агенты, является лейкемогенным, особенно у пожилых пациентов после длительной комбинированной терапии и лучевой терапии. Сообщалось об острой лейкемии, возникающей после лечения мелфаланом при таких заболеваниях, как амилоидоз, злокачественная меланома, множественная миелома, макроглобулинемия, болезнь холодных агглютининов и рак яичников.

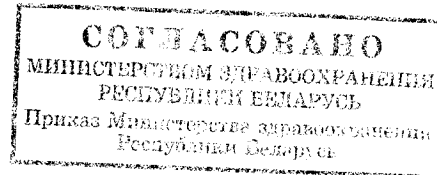
Сравнение групп пациентов с раком яичников, которые получали и не получали алкилирующие агенты, показало, что использование алкилирующих агентов, включая мелфалан, значительно увеличивает частоту развития острого лейкоза.

Перед началом лечения должно быть проведено сравнение лейкемогенного риска (ОМЛ и МДС) с потенциальной терапевтической пользой, особенно если рассматривается использование мелфалана в комбинации с талидомидом или леналидомидом и преднизолоном, так как эти комбинации могут увеличить лейкемогенный риск. До, на протяжении и после лечения врач должен обследовать пациента для обеспечения раннего выявления рака и, при необходимости, начала лечения.

### *Солидные опухоли*

Использование алкилирующих агентов связано с развитием второго первичного злокачественного новообразования (ВПЗН). В частности, применение мелфалана в комбинации с леналидомидом и преднизолоном и, в меньшей степени, талидомидом и преднизолоном, повышало риск развития солидного ВПЗН у пожилых пациентов с недавно диагностированными множественными миеломами.

До начала применения мелфалана необходимо оценить характеристики пациента (например, возраст, этническая принадлежность), исходные показания и способы лечения (например, лучевая терапия, трансплантация), а также факторы экологического риска (например, употребление табака).



### Контрацепция

Из-за повышенного риска венозной тромбоэмболии, у пациентов, получающих лечение мелфаланом в комбинации с леналидомидом и преднизолоном, или в комбинации с талидомидом и преднизолоном или дексаметазоном, не рекомендуется применение комбинированных пероральных контрацептивов. Если пациентка использует комбинированные пероральные контрацептивы, ей следует перейти на другой надежный метод контрацепции (например, ингибирующие овуляцию только прогестерон-содержащие таблетки - такие как дезогестрел, барьерный метод и т.д.). Риск возникновения венозной тромбоэмболии продолжается в течение 4-6 недель после прекращения использования комбинированной пероральной контрацепции.

### **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**

Исследования влияния препарата Алкеран на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг.  
По 25 таблеток во флакон из желтого стекла типа III. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

### **Условия хранения**

Хранить в холодильнике при температуре 2 - 8°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Особые меры предосторожности по утилизации и другие указания касательно эксплуатации**

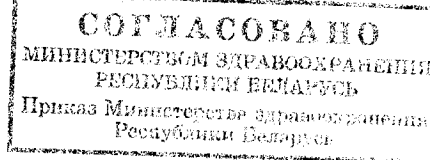
При обращении с препаратом Алкеран должны соблюдаться предписания по обращению с цитостатиками.

Таблетки препарата Алкеран не следует делить на части.

Пока пленочное покрытие таблетки остается неповрежденным, риск при обращении с таблетками отсутствует.

Неиспользованное лекарственное средство или отходы упаковки утилизируются в

4895 - 2019



соответствии с местными нормативными требованиями.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

Экселла ГмбХ и Ко. КГ / Excella GmbH & Co. KG

Нюрнбергер Штрассе 12

90537 Фойхт

Германия

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед / Aspen Pharma Trading Limited

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

**Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:**

ООО «Аспен Хэлс»

123317, г. Москва, Пресненская наб., д.6/2, этаж 31

Тел.: +7 (495) 969-20-51,

факс: +7 (495) 969-20-53