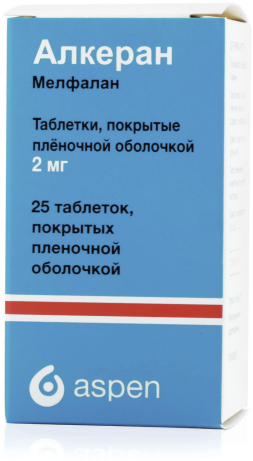
Инструкция по применению
Алкеран таблетки 25 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой
Страна: Германия
Производитель: Экселла Мерк
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Мелфалан
Количество в упаковке: 25
Дозировка действующего вещества: 2 мг
Срок годности: 24.0

Действующее вещество

Мелфалан

Состав

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).

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой

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 Cmax 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±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, Cmax 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 Cmax в плазме

увеличивалось, а AUC уменьшалась на 39 – 45%.;Распределение;После введения препарата в виде двухминутной инфузии в дозах от 5 до 23 мг/м2 поверхности тела (около 0.1– 0.6 мг/кг массы тела) 10 больным раком яичника или миеломной болезнью средний Vd в равновесном состоянии и центральный компартмент составили 29.1±13.6 л и 12.2±6.5 л соответственно. У 28 больных с различными злокачественными новообразованиями, получавших препарат в дозах от 70 до 200 мг /м2 поверхности тела в виде 2–20-минутных инфузий, средний Vd в равновесном состоянии и центральный компартмент равнялись соответственно 40.2±18.3 л и 18.2 ±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 Vdв равновесном состоянии и центральный компартмент равнялись соответственно 2.87±0.8 л и 1.01±0.28 л.;Метаболизм;Данные, полученные in vivo и in vitro, позволяют предполагать, что главным фактором, определяющим T1/2 препарата у человека, является спонтанная деградация, а не ферментная.;Выведение;У 13 пациентов после перорального приема мелфалана в дозе 0.6 мг/кг массы тела средний T1/2 конечной фазы равнялся 90±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 T1 /2 в начальной и терминальной фазе составляли соответственно 7.7±3.3 и 108±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. T1/2 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 T1/2 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/м2 поверхности тела (около 0.1– 0.6 мг/кг массы тела) 10 больным раком яичника или миеломной болезнью T1/2 в начальной и терминальной фазе составляли соответственно 8.1±6.6 и 76.9±40.7 минут, а средний клиренс – 342.7±96.8 мл/мин.;У 15 детей и 11 взрослых, получавших высокодозную (140 мг/м2 поверхности тела) в/в терапию мелфаланом на фоне форсированного диуреза, средний T1/2 в начальной и терминальной фазе составляли соответственно 6.5±3.6 и 41.4±16.5 мин. У 28 больных различными злокачественными новообразованиями, получавших препарат в дозах от 70 до 200 мг/м2 поверхности тела в виде 2–20-мин инфузий средний T1/2 в начальной и терминальной фазе составляли соответственно 8.8±.6 и 73.1±45.9 мин, а средний клиренс – 564.6±159.1 мл/мин.;При гипертермической (39oC) перфузии нижней конечности мелфаланом в дозе 1.75 мг/кг массы тела у 11 пациентов с распространенной меланомой средний T1 /2 в начальной и терминальной фазе составляли соответственно 3.6±1.5 и 465±17.2 мин соответственно, а средний клиренс – 55.0±9.4 мл/мин.;У 18 больных, получавших

мелфалан перорально в дозе 0.2–0.25 мг/кг массы тела, средний T1/2 оставил 1.12±0. 15 ч.

Показания

Для парентерального применения;Регионарная артериальная перфузия показана при: — локализованной меланоме конечностей; — локализованной саркоме мягких тканей конечностей.;В/в введение в стандартных дозах применяется при: — множественной миеломе; — распространенном раке яичника;В/в введение в высоких дозах применяется для лечения: — множественной миеломы; — распространенной нейробластомы у детей.;Для приема внутрь;Показан при: — множественной миеломе; — распространенной аденокарциноме яичника.;Может применяться при: — карциноме молочной железы; — истинной полицитемии.

Способ применения и дозы

Алкеран должен назначаться только врачами, имеющими опыт проведения цитостатической терапии злокачественных новообразований.;Взрослым при множественной миеломе для парентерального введения раствор Алкерана для инъекций назначается 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 в/в монотерапии обычный режим дозирования Алкерана составляет 0.4 мг/кг массы тела (16 мг/м2) с повторным введением с соответствующими интервалами (например однократно каждые 4 недели) при условии восстановления за этот период показателей периферической крови. При применении в режиме высокодозной терапии Алкеран вводят однократно в/в в дозе от 100 до 200 мг/м2 (приблизительно от 2.5 до 5.0 мг/кг массы тела). При применении препарата в дозах более 140 мг/м2 поверхности тела очень важно проводить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. При нарушении функции почек дозу препарата следует уменьшить на 50. С учетом выраженного миелосупрессивного действия при в/в терапии в высоких дозах эта терапия должна проводиться только в специализированных центрах под наблюдением опытных специалистов.;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 в/в введении в режиме монотерапии Алкеран обычно применяются в дозе 1 мг/кг массы тела (приблизительно 40 мг/м2) с интервалом в 4 недели. При применении в комбинации с другими цитотоксическими средствами рекомендуемые дозы Алкерана составляет от 0.3 до 0.4 мг/кг массы тела (от 12 до 16 мг/м2) с интервалом в 4–6 недель. 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.;При меланоме гипертермическая регионарная перфузия раствором Алкерана применяется в качестве адьювантной терапии после удаления меланомы на ранней стадии заболевания, а также в качестве паллиативного лечения местно-распространенной стадии. Подробная информация по технике перфузии и по рекомендуемым дозам приведена в специальной литературе.;При саркоме мягких тканей гипертермическая регионарная перфузия раствора Алкерана применяется при всех стадиях локализованной саркомы мягких тканей, обычно в комбинации с хирургическим лечением. Алкеран также назначается в сочетании с актиномицином D. Подробная информация по рекомендуемым дозам приведена в специальной литературе.;При карциноме молочной железы Алкеран назначают внутрь в дозе 0.15 мг/кг массы тела или 6 мг/м2 поверхности тела в сутки на протяжении 5 дней, повторяя циклы каждые 6 недель. При токсическом действии на костномозговое кроветворение дозу снижают.;При истинной полицитемии для индукции ремиссии препарат назначают внутрь в дозах от 6 до 10 мг в сутки в течение 5-7 дней, после чего переходят на прием в дозе от 2 до 4 мг в сутки до достижения достаточного контроля заболевания. Для поддерживающей терапии препарат назначают в дозе от 2 до 6 мг один раз в неделю;Учитывая возможность тяжелой миелосупрессии при непрерывном приеме мелфалана, очень важно на протяжении всей терапии регулярно исследовать картину крови, при необходимости корректируя дозу или делая перерывы в лечении для поддержания хорошего контроля картины крови.;При распространенной нейробластоме у детей раствор Алкерана для инъекций назначают в дозах от 100 до 240 мг/м2 (иногда эту дозу делят на несколько равных частей и вводят в течение трех дней подряд) как в режиме монотерапии, так и в комбинации с лучевой терапией и/или с другими цитотоксическими средствами, в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.;Мелфалан в традиционном диапазоне доз назначается детям лишь в редких случаях, поэтому дать четко определенные рекомендации по дозированию не представляется возможным.; Алкеран часто применяется у пациентов пожилого и старческого возраста в стандартных дозах, информации об особенностях его применения в этой возрастной подгруппе нет.;Опыт применения Алкерана в высоких дозах у пациентов пожилого и

старческого возраста ограничен. Перед началом высокодозной в/в терапии мелфаланом у пациентов этой категории следует добиться адекватного общего состояния.;При нарушении функции почек клиренс мелфалана может снизиться, хотя сильно варьирует. При в/в введении препарата в стандартных дозах (8–40 мг/м2) 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/м2) необходимость снижения дозы зависит от степени нарушения функции почек, от того, проводится ли трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, и от терапевтической необходимости. Как правило, при проведении 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.;Высокодозная терапия мелфаланом в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток успешно осуществлялась даже у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе.; Существующие в настоящее время данные по фармакокинетике не позволяют с уверенностью рекомендовать снижение дозы мелфалана для приема внутрь у больных с нарушениями функции почек, однако в начале терапии может быть целесообразным уменьшить дозу до выяснения переносимости препарата.;При назначении препарата внутрь следует учитывать, что поскольку всасывание препарата после приема внутрь варьирует, то для гарантированного достижения терапевтических концентраций может потребоваться осторожное повышение дозы до развития миелосупрессии.;Правила приготовления раствора для инъекций;Раствор готовится при комнатной температуре путем смешивания лиофилизированного порошка с растворителем, который прилагается к флакону с Алкераном.;Во флакон с лиофилизированным порошком Алкерана следует добавить 10 мл растворителя (одномоментно) и энергично встряхивать до полного растворения. Полученный раствор содержит 5 мг безводного мелфалана в 1 мл и имеет pH около 6.5.; Приготовленный раствор Алкерана для инъекций недостаточно стабилен и должен быть приготовлен непосредственно перед применением. Неиспользованный раствор следует уничтожить. Приготовленный раствор Алкерана нельзя хранить в холодильнике, так как это вызывает образование осадка.;Раствор Алкерана для инъекций вводится только в/в за исключением случаев, когда показана регионарная артериальная перфузия.;При в/в применении рекомендуется вводить раствор Алкерана медленно через специальный закрывающийся доступ в инфузионной системе на фоне быстрой инфузии другого раствора. Если введение непосредственно в быстро вводимый другой раствор невозможно, то раствор Алкерана можно развести

в емкости для инфузий.;Раствор Алкерана рекомендуется разводить только 0.9% раствором хлорида натрия для инъекций и не смешивать с инфузионными растворами, содержащими декстрозу (глюкозу).;При дальнейшем разведении раствора Алкерана для инъекций в инфузионном растворе его стабильность снижается, а скорость его деградации быстро возрастает при повышении температуры окружающей среды. При комнатной температуре (приблизительно 25°C) общее время от момента приготовления раствора Алкерана для инъекций до завершения его инфузии не должно превышать 1.5 ч.;Если в приготовленном или разбавленном растворе Алкерана появится помутнение или кристаллизация, его следует уничтожить.; Необходимо соблюдать осторожность во избежание возможного введения Алкерана не в вену, а в окружающие ткани. В случае затрудненного доступа к периферическим венам препарат вводят в центральные вены. Высокие дозы Алкерана (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.

Противопоказания

— 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.

Побочные действия

Современные клинические данные по частоте нежелательных реакций при использовании этого препарата отсутствуют. Частота нежелательных реакций варьирует в зависимости от показания и введенных доз, а также от применения препарата в комбинации с другими средствами.;Для классификации частоты нежелательных реакций использовались следующие принципы: очень часто - ≥ 0.1, часто - ≥0.01, но <0.1, иногда - ≥0.001, но <0.01, редко - ≥0.0001, но <0.001, очень редко - <0.00001;Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: очень часто - угнетение костномозгового кроветворения с развитием лейкопении и тромбоцитопении; редко – гемолитическая анемия.;Со стороны иммунной системы: редко – аллергические реакции (крапивница, отек, кожная сыпь, зуд и анафилактический шок при первом и последующих введениях отмечались нечасто, главным образом при в/в терапии Алкераном). Есть сообщения о редких случаях остановки сердца при аллергических реакциях на Алкеран.;Со стороны дыхательной системы: редко - интерстициальная пневмония и легочный фиброз (в т.ч. с летальным исходом).;Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота и диарея; при использовании высокодозного режима – стоматит; редко - поражения печени, начиная от изменения активности функциональных печеночных проб до клинически манифестного гепатита и желтухи, вено-окклюзионная болезнь после высокодозной терапии, стоматит при применении стандартных доз. При парентеральном введении: диарея, тошнота, рвота являются дозолимитирующими факторами токсичности у пациентов, получающих в/в высокодозную терапию Алкераном вместе с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Предшествующая терапия циклофосфамидом, по-видимому, уменьшает выраженность симптомов со стороны ЖКТ, обусловленных высокой дозой Алкерана. При приеме внутрь: по имеющимся данным, до 30% больных, получающих мелфалан внутрь в стандартных дозах, отмечают побочные эффекты со стороны пищеварительной системы, такие как тошнота и рвота.;Дерматологические реакции: очень часто – алопеция при проведении высокодозной терапии, часто – алопеция при назначении стандартных доз; редко - макуло-папулезная сыпь и кожный зуд.;Со стороны мочевыделительной системы: часто - транзиторное достоверное повышение уровня мочевины в крови у больных миеломной болезнью с нарушением функции почек.;Прочие: при парентеральном введении очень часто – субъективное транзиторное ощущение жара и/или покалывания.

Передозировка

Симптомы: первыми проявлениями острой передозировки Алкерана при в/в введении являются тошнота и рвота, может развиться 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 противоинфекционной 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.

Взаимодействие с другими препаратами

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.;Фармацевтическая несовместимость;Раствор препарата несовместим с инфузионными растворами, содержащими декстрозу (глюкозу). Его рекомендуется вводить только в растворе хлорида натрия 0.9% для в/в инфузий.

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 сосуд 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 костногомозгового 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 аберрации.;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 потребуется другая одежда.;При разбрызгивании или проливании 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.

Условия хранения

В сухом месте