

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

### МЕЛФАЛАН (MELPHALANUM)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* мелфалан;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить мелфалану 2 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Опадрай Білий YS-1-18097-A (гіпромелоза, титану діоксид E 171), макрогол).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби. Алкілюючі препарати. Мелфалан. Код АТС L01A A03.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

- Множинна мієлома;
- пізні стадії аденокарциноми яєчників;
- карцинома молочної залози: мелфалан окремо або у комбінації з іншими препаратами має значний терапевтичний ефект у пацієнтів на пізніх стадіях раку молочної залози;
- істинна поліцитемія.

##### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до мелфалану в анамнезі.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

##### **Спосіб застосування та дози.**

Мелфалан призначає лікар, який має досвід проведення цитостатичної терапії. У зв'язку з тим, що Мелфалан чинить мієлосупресивну дію, потрібно досить часто контролювати картину крові та у разі необхідності зменшувати дозу або припиняти терапію.

Абсорбція Мелфалан при пероральному застосуванні непостійна. Може виникнути необхідність у поступовому збільшенні дози до появи ознак мієлосупресії, щоб забезпечити досягнення терапевтичних рівнів.

##### Множинна мієлома

Мелфалан призначати у дозі 0,15 мг/кг маси тіла на добу за кілька прийомів протягом 4 днів, повторні цикли – через 6 тижнів.

Одночасне застосування Мелфалан разом з преднізолоном може бути більш ефективним. Ця комбінація зазвичай застосовується періодично (з перервами між курсами лікування).

Встановлено, що при тривалості лікування, що перевищує 1 рік, покращання результатів не відбувається.

##### Аденокарцинома яєчників (пізні стадії)

Типовий режим лікування – 0,2 мг/кг маси тіла на добу, у розподіленій дозі перорально, протягом 5 днів. Цей цикл повторювати кожні 4-8 тижнів або після відновлення показників периферичної крові.

### Карцинома молочних залоз

Мелфалан застосовувати у дозі 0,15 мг/кг маси тіла або 6 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла протягом 5 днів, цей цикл повторювати кожні 6 тижнів. При появі ознак токсичного впливу на кістковий мозок дозу потрібно зменшити.

### Істинна поліциємія

Зазвичай слід застосовувати 6-10 мг на добу протягом 5-7 днів, після чого призначати 2-4 мг на добу до досягнення задовільного ступеня ремісії.

Для підтримуючої терапії застосовувати 2-6 мг 1 раз на тиждень.

У зв'язку з можливістю тяжкої мієлосупресії при постійному застосуванні Мелфалан дуже важливо постійно контролювати показники периферичної крові під час терапії, у разі необхідності коригувати дозу або робити перерви у лікуванні для забезпечення ретельного контролю гематологічних показників.

### Діти

Мелфалан у звичайних дозах дуже рідко можна застосовувати дітям, тому загальних рекомендацій щодо дозування немає.

### Хворі літнього віку

Хоча Мелфалан часто застосовують у звичайних дозах при лікуванні хворих літнього віку, спеціальних рекомендацій щодо дозування для пацієнтів цієї вікової категорії немає.

### Ниркова недостатність

Кліренс Мелфалан, хоча і неоднаково, зменшується при нирковій недостатності. Наявні на сьогодні дані з фармакокінетики не дають чітких рекомендацій щодо зниження дози при призначенні Мелфалан у таблетках пацієнтам з нирковою недостатністю, але доцільним є зменшення початкової дози для з'ясування переносимості.

### ***Побічні реакції.***

Частота виникнення та ступінь тяжкості побічної дії варіює залежно від дози препарату, показань та комбінації ліків, з якими застосовується Мелфалан.

Для визначення частоти виникнення побічної дії використано таку класифікацію: дуже часто  $\geq 1/10$ , часто  $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ , нечасто  $\geq 1/1000$  та  $< 1/100$ , рідко  $\geq 1/10000$  та  $< 1/1000$ , дуже рідко  $< 1/10000$ .

*З боку кровоносної та лімфатичної системи:* дуже часто – пригнічення кісткового мозку, що призводить до лейкопенії, тромбоцитопенії та анемії; рідко – гемолітична анемія.

*З боку імунної системи:* рідко – алергічні реакції, включаючи кропив'янку, набряк, шкірний висип, свербіж; анафілактичний шок виникає дуже рідко, головним чином, при внутрішньовенному шляху застосування; поодинокі випадки – зупинки серця, пов'язані з алергічними реакціями.

*З боку дихальної системи та органів грудної клітки:* рідко – інтерстиціальний пневмоніт та легеневий фіброз (включаючи летальні наслідки).

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто – нудота, блювання та діарея, стоматит при застосуванні високих доз; рідко – стоматит при застосуванні звичайних доз.

Шлунково-кишкові розлади, такі як нудота та блювання, виникають приблизно у 30 % пацієнтів, які приймають звичайні пероральні дози Мелфалан.

*З боку гепатобіліарної системи:* рідко – розлади з боку печінки варіюють від порушення функціональних печінкових тестів до клінічних проявів гепатиту та жовтяниці.

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* дуже часто – алопеція при застосуванні високих доз; часто – алопеція при застосуванні звичайних доз; рідко – макулопапульозний висип та свербіж.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* часто – тимчасове підвищення рівня сечовини крові на ранніх стадіях терапії мелфаланом спостерігалось у хворих на мієлому з ураженням нирок.

### ***Передозування.***

### *Симптоми*

Найчастішими ранніми симптомами гострого передозування таблеток Мелфалан є розлади з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи нудоту, блювання та діарею. Головним проявом токсичності є пригнічення функції кісткового мозку, що призводить до лейкопенії, тромбоцитопенії та анемії.

### *Лікування*

Загальні підтримуючі заходи разом з відповідними трансфузіями крові та тромбоцитів. У разі необхідності хворого слід госпіталізувати та призначити антиінфекційні засоби і препарати, що стимулюють ріст клітин крові. Специфічного антидоту немає. Протягом щонайменше 4 тижнів після передозування необхідно ретельно контролювати аналізи крові до появи ознак одужання.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Як і при застосуванні інших цитостатиків, протягом лікування Мелфаланом обом партнерам потрібно застосовувати адекватні засоби контрацепції.

Тератогенна дія Мелфалана не вивчена. Але, з огляду на його мутагенні властивості та структурну подібність до відомих тератогенних засобів, мелфалан може бути причиною вроджених дефектів у дітей пацієнтів, які лікувалися цим препаратом.

У значній кількості жінок у період перед менопаузою Мелфалан може спричинити пригнічення функції яєчників аж до виникнення аменореї.

У досліджах на тваринах було виявлено негативний вплив Мелфалана на сперматогенез. Не виключено, що Мелфалан може спричинити тимчасову або постійну стерильність у чоловіків.

Під час вагітності небажано застосувати Мелфалан, особливо у I триместрі. У кожному окремому випадку потенційну небезпеку для плода необхідно порівнювати з очікуваною користю для матері.

Жінкам, які лікуються Мелфалан, не слід годувати груддю.

### ***Діти.***

Мелфалан у звичайних дозах дуже рідко можна застосовувати дітям, тому загальних рекомендацій щодо дозування немає.

### ***Особливості застосування.***

Мелфалан – цитотоксичний препарат, який можна застосовувати лише під наглядом лікаря, який має досвід лікування препаратами цієї групи.

Імунізація вакцинами, що містять живі мікроорганізми, може призводити до інфекційних ускладнень в імуноскомпроментованих хворих, тому застосування таких вакцин під час лікування Мелфалан не рекомендується.

При застосуванні Мелфалан слід дотримуватися вказівок щодо безпечного застосування цитотоксичних засобів (відповідно до існуючих державних положень).

Таблетки Мелфалан не можна ділити. Якщо цілісність оболонки таблетки Мелфалан не порушена, контакт з нею не є небезпечним.

У зв'язку з тим що Мелфалан – сильний мієлосупресивний засіб, суттєве значення має перевірка картини крові для того, щоб запобігти надмірній мієлосупресії та ризику необоротної аплазії кісткового мозку.

Кількість клітин крові може продовжувати знижуватися після припинення лікування, тому при перших ознаках надмірного зниження кількості лейкоцитів або тромбоцитів лікування слід тимчасово припинити. З обережністю слід застосовувати Мелфалан пацієнтам, які недавно пройшли курс променевої терапії або хіміотерапії, у зв'язку з підвищенням токсичного впливу на кістковий мозок.

### **Ниркова недостатність**

Кліренс Мелфалан необхідно зменшити у пацієнтів з нирковою недостатністю, які також можуть мати пригнічення кісткового мозку у результаті уремії, тому необхідно зменшити дозу. Такі пацієнти підлягають ретельному нагляду. На початку терапії Мелфалан у хворих на

мієлому, які мають ураження нирок, може спостерігатися тимчасове підвищення рівня сечовини в крові.

#### Мутагенність

У хворих, які лікувалися Мелфалан, спостерігалися хромосомні аберації.

#### Канцерогенність

Мелфалан, як і інші алкілюючі препарати, може призвести до лейкозу. Повідомлялося про розвиток гострого лейкозу після лікування мелфаланом таких хвороб як амілоїдоз, злоякісна меланома, множинна мієлома, макроглобулінемія, холодового аглютинінового синдрому та рак яєчників. У хворих на рак яєчників значно більше випадків розвитку гострого лейкозу спостерігалось у пацієнтів, які лікувалися алкілюючими препаратами, включаючи мелфалан, ніж у тих, хто цими препаратами не лікувався. При призначенні Мелфалан слід порівняти потенційну терапевтичну користь від застосування препарату з ризиком розвитку гострого лейкозу.

#### Тератогенність

Тератогенна дія Мелфалан не вивчена. Але, з огляду на його мутагенні властивості та структурну подібність до відомих тератогенних засобів, мелфалан може бути причиною вроджених дефектів у дітей пацієнтів, які лікувалися цим препаратом.

#### Фертильність

У значної кількості жінок у період перед менопаузою Мелфалан може спричинити пригнічення функції яєчників аж до виникнення аменореї.

У досліджах на тваринах було виявлено негативний вплив Мелфалан на сперматогенез. Не виключено, що Мелфалан може спричинити тимчасову або постійну стерильність у чоловіків.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Не вивчалась.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Імуноскомпроментованим хворим не рекомендується введення вакцин, що містять живі мікроорганізми.

Дані про несумісність з іншими лікарськими засобами стосуються переважно ін'єкційної форми Мелфалан. Внутрішньовенне введення високих доз мелфалану з налідиксовою кислотою може призвести до летального наслідку у дітей у зв'язку з виникненням геморагічного ентероколіту. Високі дози внутрішньовенного мелфалану при одночасному застосуванні з циклоспорином у хворих після пересадки кісткового мозку можуть призводити до порушень функції нирок.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Мелфалан є біфункціональною алкілюючою сполукою. Перехресно зв'язує два ланцюги молекули ДНК, що призводить до порушення реплікації клітин.

##### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція*

Абсорбція перорального мелфалану дуже різниться за часом першої появи препарату у плазмі крові та досягнення піку його плазмової концентрації. За даними досліджень, середня абсолютна біодоступність мелфалану лежить у межах від 56 % до 85 %.

Прийом таблеток Мелфалан одразу після їжі збільшує час досягнення пікової концентрації препарату у плазмі крові та зменшує площу під кривою «концентрація/час».

##### *Розподіл*

Мелфалан зв'язується з білками плазми крові на 69-78 %. При застосуванні стандартних доз лікування зв'язування з білками крові носить лінійний характер у межах плазмових концентрацій препарату. При високодозовій терапії рівень зв'язування з білками стає

дозозалежним. Головним білком зв'язування є сироватковий альбумін (55-60 % загальної кількості), 20 % препарату зв'язується з  $\alpha_1$ -ацидоглокопротеїном. Крім того, за даними досліджень було виявлено наявність необоротного компонента, пов'язаного з реакцією алкілування з білками плазми. Мелфалан мінімально проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Деякими дослідниками було отримано кілька зразків цереброспінальної рідини з кількістю препарату, що не піддавалась вимірюванню. Низька концентрація (~10 % від плазмової) спостерігалась в одному клінічному дослідженні при лікуванні дітей високими дозами препарату.

#### *Метаболізм*

За даними досліджень, проведених *in vivo* та *in vitro*, головним фактором, який обумовлює час напіввиведення препарату ( $T_{1/2}$ ), є спонтанна деградація препарату, а не ферментна.

#### *Виведення*

У 13 хворих, які лікувалися пероральним мелфаланом у дозі 0,6 мг/кг маси тіла, середній кінцевий період напіввиведення препарату становив  $90 \pm 57$  хв. 11 % препарату виділилося з сечею через 24 години. У 18 хворих, які лікувалися пероральним мелфаланом у дозі 0,2-0,25 мг/кг маси тіла, середній період напіввиведення становив  $1,12 \pm 0,15$  години.

#### *Ниркова недостатність*

Кліренс мелфалану може зменшуватись у хворих із нирковою недостатністю.

#### *Хворі літнього віку*

Кореляції між віком пацієнта та кліренсом або кінцевим періодом напіввиведення мелфалану немає.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С у недоступному для дітей місці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.