Алкеран — Alkeran (Мелфалан)

- локализованной меланоме конечностей;
- локализованной саркоме мягких тканей конечностей.
- множественной миеломе;
- распространенном раке яичника.
- множественной миеломы;
- распространенной нейробластомы у детей.

Владелец регистрационного удостоверения: ASPEN PHARMA TRADING, Limited (Ирландия)

Произведено: EXCELLA, GmbH & Co.KG (Германия) или GlaxoSmithKline Manufacturing, S.p.A. (Италия)

Код АТХ: L01AA03 (Melphalan)

Активное вещество: мелфалан (melphalan) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Алкеран

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 таб.
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).

25 шт. — флаконы темного стекла (1) — пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения белого или почти белого цвета; приложенный растворитель — прозрачный, бесцветный раствор со спиртовым запахом, практически не содержит видимых частиц; при растворении в 10 мл растворителя практически не содержит видимых частиц.

	1 фл.
мелфалан (в форме гидрохлорида)	50 мг

Вспомогательные вещества: повидон K12, хлористоводородная кислота.

Растворитель: натрия цитрат, пропиленгликоль, этанол (96%), вода д/и.

Флаконы стеклянные (1) в комплекте с растворителем (фл. 10 мл) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат. Алкилирующее соединение

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение

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±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^2 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±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/м^2 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 Vd в 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 $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ 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. $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ 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^2 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±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/м^2 поверхности тела) в/в терапию мелфаланом на фоне форсированного диуреза, средний $T_{1/2}$ 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/м^2 поверхности тела в виде 2–20-мин инфузий средний $T_{1/2}$ 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 (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±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 $T_{1/2}$ оставил 1.12±0.15 ч.

Показания препарата Алкеран

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.