

## **АЛТРЕТАМИН**

1. Алтретамин

2. Гексален

3. Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства (Цитостатические средства).

4. Пероральный синтетический цитостатический препарат.

5. Уровень убедительности доказательств А. Эффективность алтретамин подтверждается данными морфологических исследований и опытом клинического применения препарата.

6. Цена за 1 капсулу (50 мг) – 159,51 руб.[2].

7. Имеет структурное сходство с триэтиленмеламином (алкилирующим веществом), хотя сам препарат и его метаболиты алкилирующими свойствами не обладают. Противоопухолевая активность обусловлена метаболитами, образующими ковалентные связи с РНК и ДНК (в т.ч. ДНК опухолевых клеток), препятствует включению в ДНК тимидина. Нарушает жизнедеятельность и блокирует митоз опухолевых клеток, замедляет рост и развитие опухоли. Эффективен в отношении рака яичников, устойчивого к алкилирующим и содержащим платину препаратам. При длительном применении возможно развитие вторичных злокачественных опухолей. Оказывает мутагенное действие на штамм TA100 Salmonella typhimurium. Проявляет эмбриотоксические и тератогенные свойства при введении кроликам и крысам в дозах, в 2-10 раз превышающих рекомендуемые для человека. Хорошо и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта,  $T_{\text{max}}$  – 0,5-3 ч. В связи с высокой растворимостью в жирах алтретамин распределяется в тканях с высоким содержанием липидов (головной мозг, подкожная жировая клетчатка, сальник). Связь с белками плазмы свободных фракций альтретамин, пентаметилмеламин и тетраметилмеламин – 6%, 25% и 50% соответственно.

В печени подвергается быстрому и интенсивному деметилированию с образованием двух основных метаболитов: пентаметилмеламин и тетраметилмеламин.  $T_{1/2}$  (бета фаза) составляет 4,7-10,2 ч.

Выводится, главным образом, через почки (менее 1% в неизмененном виде) в течение 24 ч. Снижение функции почек (в т.ч. в пожилом возрасте) и печени, одновременный прием нефротоксических препаратов (цисплатин и др.) могут оказывать влияние на клиренс.

8. Рак яичников, устойчивый к терапии препаратами первой линии (комбинации включающие цисплатин или алкилирующий препарат), или рецидивирующий после нее (паллиативная монотерапия).

9. Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст (безопасность и эффективность не определены).

10. Клинические: ранние – субъективная оценка больного результатов лечения; поздние-лабораторные и инструментальные подтверждения ремиссии.

11. Внутрь, после еды, ежедневно, по схеме.

Первая схема: 4-12 мг/кг/сут в 3-4 приема в течение 21-90 сут.

Вторая схема: 240-320 мг/м<sup>2</sup>/сут в 3-4 приема в течение 21 сут, повторяют каждые 6 недель.

Третья схема: 260 мг/м<sup>2</sup>/сут в 4 приема в течение 14-21 сут 28-суточного цикла.

Дозу разделяют на 4 приема: 3 раза в день после еды и перед сном.

Прием временно прекращается (на 14 дней и больше), а затем возобновляется в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>/сут при: реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта, неустраняемых симптоматической терапией, лейкопении (меньше  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ), гранулоцитопении (менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) или тромбоцитопении (менее  $75 \times 10^9/\text{л}$ ), а также прогрессирующей неврологической симптоматике.

12. Симптомы: возможно усиление нейро-, миело- и гастроинтестинальной токсичности. Лечение: снижение дозы или отмена препарата; симптоматическая терапия (противорвотные средства, пиридоксин и др.).

13. Применение возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт химиотерапии.

До начала лечения и ежемесячно в процессе лечения необходимо контролировать картину периферической крови (определение уровня гемоглобина или гематокрита, числа тромбоцитов и лейкоцитов - число лейкоцитов и тромбоцитов максимально снижается через 6-8 недель), а также проводить неврологическое обследование пациента.

Возникновение тромбоцитопении обуславливает необходимость соблюдения крайней осторожности при выполнении инвазивных процедур (ограничение частоты венепункций и полный отказ от в/м инъекций, для выявления признаков кровоточивости - регулярный осмотр мест в/в введений, кожи и слизистых оболочек), визуальный контроль содержания крови в моче, рвотных массах, кале.

14. С осторожностью: миелодепрессия; инфекции (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий герпес); выраженные проявления нейротоксичности, в т.ч. обусловленной цисплатином, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, предшествующая цитотоксическая или лучевая терапия, гипоплазия костного мозга, нарушения функции центральной нервной системы, кахексия, сердечная недостаточность, терминальная стадия опухолевого процесса.

При нарушении функции почек и печени у пожилых больных необходимо снизить дозу или прекратить прием.

15. Миелодепрессия (дозозависимая), лейкопения, тромбоцитопения, анемия; кровоточивость, кровотечения, в т.ч. скрытые; анорексия, тошнота, рвота, стоматит, язвы в полости рта и на губах, боль в животе, диарея, нарушение функции печени (токсический гепатит; нейротоксичность - слабость, головокружение, головная боль, изменение настроения, беспоконие, тревога, депрессия, спутанность сознания, атаксия, эпилептические припадки; периферическая нейропатия; нарушение функции почек, болезненное и затрудненное мочеиспускание, аменорея, азооспермия; гриппоподобный синдром, лихорадка, развитие инфекций, алопеция; аллергические реакции (кожная сыпь, зуд).

16. При одновременном назначении с антидепрессантами (ингибиторами моноаминоксидазы) возможно развитие тяжелой ортостатической гипотензии.

Циметидин (ингибитор микросомального метаболизма) увеличивает  $T_{1/2}$  и токсичность.

Миелотоксичные препараты, в т.ч. другие противоопухолевые средства и лучевая терапия усиливают (взаимно) угнетение кроветворения.

Нестероидные противовоспалительные средства повышают риск кровотечений.

При одновременном назначении с вакцинами, содержащими убитые вирусы, ослабляет эффект вакцинации (наличие иммунодепрессивного действия); при использовании вакцин, содержащих живые вирусы, может усиливаться репликация вируса и наблюдаться усиление связанных с применением вакцины побочных эффектов.

17. Не применяется.

18. При появлении озноба, лихорадки, кашля или охриплости голоса, боли в нижней части спины или боку, нарушении мочеиспускания, кровотечениях или кровоизлияниях, точечных красных пятен на коже, черного кала, крови в моче или кале необходима немедленная консультация врача.

Необходим отказ от иммунизации, если она не одобрена врачом, в интервале от 3 мес до 1 года. После приема препарата; другим членом семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита; избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

Пациентам рекомендуется очень аккуратно бриться, делать маникюр, чистить зубы, пользоваться зубными нитями и зубочистками, проводить профилактику запора, избегать падений и других повреждений, при которых возможны

кровоизлияния и травмы, исключить прием этанола и препаратов ацетилсалициловой кислоты (повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений).

Не следует касаться глаз или слизистой оболочки носа, если непосредственно перед этим руки не были тщательно вымыты. В период терапии следует использовать адекватные меры контрацепции.

**19.** Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

**20.** Капсулы 50мг.

**Фирмы:** Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Израиль.

**21.** В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25<sup>0</sup>С.