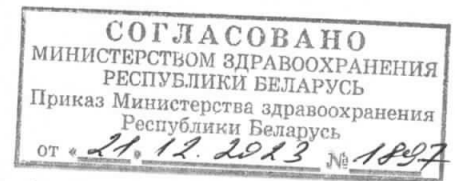


4897 - 2019

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
МИЛЕРАН (MYLERAN)**



Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Милеран.

Международное непатентованное название: бусульфан.

Химическое название: тетраметилен-ди-(метансульфонат).

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: Действующее вещество: бусульфан 2,0 мг. Вспомогательные вещества: лактоза безводная, крахмал прежелатинизированный, магния стеарат. Оболочка таблетки: опадрай белый OY-S-7322: гипромеллоза, титана диоксид, триацетин.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой "GX EF3" на одной стороне и "M" - на другой.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение, алкилсульфонаты.

Код АТХ: [L01AB01]

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика. Бусульфан [диметансульфонат 1, 4-бутандиола] – цитостатический препарат группы бифункциональных алкилирующих соединений. Полагают, что механизм действия бусульфана обусловлен связыванием с клеточной ДНК; были выделены дигуаниловые производные, но образование межцепочечных связей не было подтверждено. При этом, связыванием ковалентных групп алкилов происходит алкилирование отдельных нитей ДНК. Образование перекрещивающихся связей нитей ДНК (кросс-линкинг) окончательно не доказано. Кроме того, происходит алкилирование РНК.

Часть нарушений в ДНК при мерах реконструкции может быть устранена. Во время фазы синтеза клетки еще присутствующая степень поражения ДНК приводит к нарушению репликации и решению о затормаживании роста клетки или ее уничтожению. Профилирующие клетки, расположенные незадолго до фазы синтеза перед алкилирующим агентом, поражаются сильнее, чем находящиеся в фазе покоя (G₀). Свое цитостатическое действие бусульфан раскрывает наиболее интенсивно на профилирующем костном мозге, включая стволовые клетки костного мозга. Дополнительно к алкилированию ДНК и РНК на степень и спектр цитостатического действия оказывает влияние и алкилирование структурных белков и ферментов.

Причины уникального селективного влияния бусульфана на гранулоцитопозэ полностью не установлены. Хотя препарат не позволяет добиться излечения, однако он значительно снижает общее число гранулоцитов и приводит к облегчению симптомов заболевания и улучшению общего состояния пациентов.

Терапия бусульфаном оказалась более эффективной, чем облучение селезенки, по таким критериям, как выживаемость и поддержание уровня гемоглобина; по влиянию на размеры селезенки эффективность обоих методов не различалась.

Фармакокинетика.*Всасывание:*

Биодоступность бусульфана у взрослых после перорального применения характеризуется выраженными интра-индивидуальными различиями, в диапазоне от 47% до 103% (средняя – 68%).

Площадь под кривой «концентрация в плазме - время» (AUC) и пик концентрации бусульфана в плазме (C_{max}) линейно зависят от дозы. После однократного приема 2 мг бусульфана AUC и C_{max} составляли 125 ± 17 нг х час/мл и 28 ± 5 нг/мл соответственно.

Появление измеряемого количества бусульфана в плазме задерживается на 2 часа после его приема.

Терапия высокими дозами:

Анализ действующего вещества проводился либо при помощи газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) и детекцией абсорбции электронов или при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). После перорального приема высоких доз бусульфана (1 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней), показатели AUC и C_{max} у взрослых сильно различались и при определении методом ВЭЖХ составили, соответственно, 8260 нг х час/мл (диапазон от 2484 до 21090) и 1047 нг/мл (диапазон от 295 до 2558), а при определении методом газовой хроматографии – 6135 нг х час/мл (диапазон от 3978 до 12304) и 1980 нг/мл (диапазон от 894 до 3800).

Метаболизм:

Метаболизм бусульфана включает реакцию с глутатионом, которая происходит в печени под влиянием глутатион-S-трансферазы.

У пациентов, получавших высокие дозы бусульфана, в моче были обнаружены его метаболиты: 3-гидроксисульфолан, тетрагидротиофен-1-оксид и сульфолан.

Распределение:

Объем распределения бусульфана у взрослых составляет $0,64 \pm 0,12$ л/кг массы тела.

При назначении в высоких дозах бусульфан проникает в спинномозговую жидкость, где его концентрации сравнимы с плазменными. Соотношение концентраций бусульфана в спинномозговой жидкости и плазме составляет в среднем 1,3:1. Соотношение концентраций бусульфана в слюне и плазме составляет 1,1:1.

Степень обратимого связывания с белками плазмы варьирует от незначительной до 55%. Степень необратимого связывания с клетками крови и белками плазмы составляет 47% и 32%.

Выведение:

Средний период полувыведения бусульфана находится в диапазоне от 2,3 до 2,8 часа. У взрослых пациентов клиренс бусульфана составляет 2,4 - 2,6 мл/мин/кг массы тела. При повторном приеме период полувыведения бусульфана уменьшается, что позволяет предполагать, что бусульфан, возможно, ускоряет свой собственный метаболизм.

Незначительное количество препарата (1-2%) выводится с мочой в неизменном виде.

Особые группы пациентов 4897 - 2019

Дети

У детей биодоступность бусульфана, принятого перорально, сильно варьирует индивидуально в диапазоне от 22% до 120% (в среднем, 80%).

При назначении препарата в дозе 1 мг/кг каждые 6 часов в течение 4 дней, плазменный клиренс у детей был в 2-4 раза выше, чем у взрослых. При дозировании препарата в зависимости от площади поверхности тела AUC и C_{max} у детей были сопоставимы со взрослыми. Было показано, что площадь под кривой у детей младше 15 лет составляет половину, а у детей младше 3 лет – четверть от аналогичного показателя у взрослых.

Объем распределения бусульфана у детей составляет $1,15 \pm 0,52$ л/кг.

При назначении бусульфана в дозе 1 мг/кг каждые 6 часов в течение 4 дней соотношение его концентраций в спинномозговой жидкости к плазме составляет 1,02 : 1. Однако, при назначении дозы $37,5$ мг/м² каждые 6 часов в течение 4 дней, это соотношение равняется 1,39 : 1.

Пациенты с избыточной массой тела

Увеличение клиренса бусульфана отмечалось у пациентов с избыточной массой тела. Для пациентов с избыточной массой тела дозировка должна рассчитываться, исходя из юстировочного идеального веса или площади поверхности тела.

Отсутствует какая-либо специфическая информация об особенностях фармакокинетики у пациентов пожилого возраста, при нарушении функций печени, почек.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Хронический миелолейкоз (ХМЛ): Паллиативная терапия в хронической фазе заболевания в случае неудачи терапии первой линии (как правило – гидроксуреа).
- Подготовительный режим перед гематопозитической трансплантацией стволовых клеток.

Милеран показан для подготовки пациентов перед гематопозитической операцией по пересадке стволовых клеток, если комбинация из высокодозированного бусульфана и циклофосфамида рассматривается как наиболее подходящий вариант лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

МИЛЕРАН не следует использовать, если болезнь устойчива к бусульфану.

Бусульфан не должен применяться при панцитопении.

Применение Бусульфана в период кормления грудью противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Бусульфан является цитотоксическим веществом и потому должен назначаться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых лекарственных средств. Бусульфан назначается лечебными курсами или непрерывно. Доза должна быть

скорректирована индивидуально для каждого пациента, и пациент должен находиться под тщательным клиническим и гематологическим контролем. Особое внимание должно уделяться анализам крови, чтобы избежать избыточной миелосупрессии и минимизировать риск необратимых аплазий костного мозга.

Если при этом пациенту требуется средняя суточная доза, которая ниже концентрации действующего вещества 2 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой бусульфана, это может быть достигнуто путем введения в схему лечения одного или нескольких свободных от лечения дней. Таблетки не следует делить на части.

Пациенты с избыточной массой тела

Для пациентов с избыточной массой тела дозировка должна подбираться на основании юстировочного идеального веса (AIBW).

Дополнительная информация о схемах лечения может быть взята из специальной литературы.

Идеальная масса тела (IBW) рассчитывается следующим образом:

IBW мужчин (кг) = $50 + 0,91 \times (\text{рост в см} - 152)$;

IBW женщин (кг) = $45 + 0,91 \times (\text{рост в см} - 152)$;

Юстировочный идеальный вес (IBW) рассчитывается следующим образом:

AIBW = IBW + $0,25 \times (\text{действительный вес тела} - \text{IBW})$.

Отсутствует информация об особых рекомендациях дозы для пациентов пожилого возраста, при нарушениях функций печени и почек.

После приема многократной дозы, отмечается повышение биодоступности Бусульфана с приемом пищи примерно на 12% и задержка всасывания по крайней мере на 1 час. В случае пропуска одной или нескольких доз, пациент должен немедленно обратиться к врачу за последующими инструкциями. Не рекомендуется принимать двойную дозу в случае пропуска дозы. Какие-либо особые рекомендации об особенностях применения препарата у пациентов пожилого возраста отсутствуют.

Хронический миелолейкоз

Индукция ремиссии у взрослых

Для индукции ремиссии рекомендуется суточная доза в 0,06 мг/кг массы тела. При этом, суточная доза не должна превышать 4 мг, которые могут быть приняты однократно.

Индивидуальный ответ на бусульфан может сильно различаться. У незначительного числа пациентов реакции костного мозга могут быть очень чувствительны.

Во время индукции ремиссии показатели крови должны контролироваться, как минимум, один раз в неделю. Повышение дозы может быть предпринято только тогда, когда по истечении 3 недель не был достигнут достаточный эффект.

Так как, с одной стороны, циторедуцирующий эффект проявляется только на 10-15 день, а с другой стороны, сохраняется еще несколько недель после прекращения лечения, во время индукции ремиссии хронического миелолейкоза, бусульфан

может быть отменен уже по достижении нормальных показателей лейкоцитов, что значит, от 15.000 до 25.000 лейкоцитов/мм³ (как правило, через 12-20 недель). В течение двух следующих недель показатели лейкоцитов могут продолжать снижаться.

Если во время этой фазы продолжать лечение начальными дозами, это может привести к длительной и, возможно, необратимой аплазии костного мозга. Это применимо также в случае, если после снижения уровня тромбоцитов ниже 100.000/мм³ продолжать лечение бусульфаном.

Поддерживающая терапия у взрослых

После индукции ремиссии лейкоз может контролироваться длительное время без лечения бусульфаном. Следующие курсы лечения обычно проводятся в случае, если уровень лейкоцитов повышается до 50.000/мм³ или если вновь появляются симптомы болезни.

Некоторые онкологические центры предпочитают непрерывную поддерживающую терапию. Это особенно оправдано в том случае, когда свободные от лечения фазы ремиссий слишком коротки.

Целью лечения должно быть удержание уровня лейкоцитов в диапазоне между 10.000 и 15.000/мм³. Клинический анализ крови должен контролироваться, как минимум, один раз каждые четыре недели. При поддерживающей терапии средняя суточная доза составляет 0,5-2 мг бусульфана, в отдельных случаях она может быть даже ниже. В случае, если пациенту необходима суточная доза ниже, чем 2 мг бусульфана (содержание действующего вещества в таблетке Милеран), это может быть достигнуто введением в схему лечения одного или нескольких свободных от лечения дней.

Дети

Хронический миелолейкоз у детей встречается редко. Бусульфан можно применять при позитивном типе филадельфийской хромосомы (Ph¹⁺). Ph¹ –негативная форма на терапию бусульфаном отвечает плохо.

Указание:

В случае, когда одновременно применяются другие цитостатические препараты, бусульфан должен применяться в низких дозах.

Подготовительный режим перед гематопозитической пересадкой стволовых клеток

Взрослые

Рекомендованная доза бусульфана составляет для взрослых пациентов 1 мг/кг массы тела каждые 6 часов в течение 4 дней, начиная за 7 дней до трансплантации. Обычно через 24 ч после последнего приема бусульфана назначают циклофосфамид в дозе 60 мг/кг массы тела в течение 2 дней.

Дети и подростки до 18 лет

Рекомендованная доза бусульфана находится в пределах 480-600 мг/м². Обычная схема дозирования во время подготовительного режима перед гематопозитической

пересадкой стволовых клеток составляет 30-37,5 мг/м² каждые 6 часов в течение 4 дней.

Дети и подростки до 18 лет.

Дозировка циклофосамида такая же, как для взрослых.

Дозировка при нарушениях функции почек

В связи с тем, что клинические исследования на пациентах с нарушениями функции почек не проводились, бусульфан должен применяться только после тщательного анализа соотношения пользы и риска.

Дозировка при нарушениях функции печени

В связи с тем, что клинические исследования на пациентах с нарушениями функции печени не проводились, бусульфан должен применяться только после тщательного анализа соотношения пользы и риска.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В отношении этого препарата нет современных клинических данных, которые можно было бы использовать для определения частоты побочных эффектов. Частота побочных эффектов может варьировать в зависимости от полученной пациентом дозы бусульфана, а также от используемых в комбинации с ним других препаратов.

Как и все препараты, бусульфан может вызывать побочные реакции, хотя не все пациенты отмечают их возникновение.

Если отмечается какая-либо реакция из нижеперечисленных, следует сообщить об этом лечащему врачу или обратиться за медицинской помощью:

- любые симптомы гриппа или инфекции (боль в горле, стоматит, симптомы со стороны мочевыделительной системы)
- неожиданное кровотечение или образование кровоподтеков, что может означать недостаточное образование клеток крови определенного типа
- внезапное ухудшение самочувствия (даже при нормальной температуре тела).

Следует сообщить лечащему врачу, если отмечались какие-либо реакции, которые также могут отмечаться при приеме данного препарата:

По частоте побочные эффекты были разделены на следующие категории: очень частые $\geq 1:10$; частые $\geq 1:100$ и $< 1:10$; нечастые $\geq 1:1000$ и $< 1:100$; редкие $\geq 1:10000$ и $< 1:1000$; очень редкие $< 1/10000$ и неизвестные (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: очень частые: дозозависимое угнетение костного мозга, проявляющееся лейкопенией и особенно тромбоцитопенией; редкие: апластическая анемия, обычно после длительного применения стандартных доз, а также при использовании высоких доз бусульфана.

Со стороны нервной системы: редкие: судороги при использовании высоких доз; очень редкие: тяжелая миастения.

Со стороны органов зрения: *редкие:* изменения хрусталика и катаракта, которые могут быть двусторонними; истончение роговицы наблюдалось после трансплантации костного мозга, которой предшествовала терапия высокими дозами бусульфана.

Со стороны сердца: *частые:* тампонада сердца у пациентов с талассемией, получающих высокие дозы бусульфана, часто заканчивающаяся летальным исходом.

очень редкие: перикардальный и эндокардиальный фиброзы

Со стороны органов дыхания, органов грудной клетки и средостения:

очень частые: синдром идиопатической пневмонии на фоне высокодозной терапии;

частые: непродуктивный кашель, одышка, признаки аномальной физиологии легких, фиброз легких, альвеолярное кровоизлияние; интерстициальный пневмонит при длительном применении стандартных доз;

нечастые: гипоксия.

редкие: интерстициальный фиброз легких.

Легочная токсичность при использовании бусульфана как в высоких, так и в стандартных дозах обычно проявляется неспецифическим непродуктивным кашлем, одышкой или признаками патологической физиологии легких. Диффузный интерстициальный фиброз легких с прогрессирующей одышкой и стойким непродуктивным кашлем возникает редко, обычно после длительного лечения в течение нескольких лет. Гистологические признаки включают атипичные изменения эпителия альвеол и бронхиол и присутствие гигантских клеток с крупными гиперхроматическими ядрами. Проводимая впоследствии лучевая терапия может усилить вызванное бусульфаном субклиническое поражение легких. В случае обнаружения токсического поражения легких прогноз даже несмотря на отмену бусульфана неблагоприятный, в этой ситуации пользы от применения кортикостероидов мало. Интерстициальный фиброз легких обычно развивается постепенно, но может иметь и острое течение. Эта легочная патология может осложняться инфекциями. Описаны также оссификация и дистрофическая кальцификация легких. Не исключено, что последующая лучевая терапия может усиливать субклиническое поражение легких, вызванное бусульфаном. Другие цитотоксические препараты могут вызывать аддитивное токсическое поражение легких.

Идиопатическая пневмония – это неинфекционная диффузная пневмония, обычно возникающая в течение трех месяцев после применения бусульфана в рамках подготовительного режима перед аллогенной или аутологичной гемопоэтической трансплантацией стволовых клеток. В некоторых случаях после бронхоальвеолярного лаважа могут также возникать диффузные альвеолярные геморрагии. На рентгеновских снимках или КТ-снимках грудной клетки видны диффузные или неспецифические очаговые инфильтраты, в пробах биопсии – интерстициальный пневмонит и диффузные альвеолярные поражения, иногда в виде фиброзов.

Интерстициальный пневмонит может возникать после приема стандартных доз и вести к легочному фиброзу. Как правило, это происходит после многолетнего лечения. Начало этого осложнения постепенное, но может быть и острым. Гистологически выявляются атипичные изменения альвеолярного и бронхиального эпителия и появление гигантских клеток с гиперхроматическими ядрами. Патологические изменения легких могут быть осложнены дополнительными инфекциями. Также описывались случаи оссификации и дистрофии легочных тканей с кальцификацией.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень частые:* тошнота, рвота, диарея и изъязвление слизистой оболочки полости рта при использовании высоких доз бусульфана, мукозит; *редкие:* тошнота, рвота, диарея при обычной дозировке, сухость во рту. Вероятно, симптомы можно облегчить путем применения дробных доз; *неизвестные:* гипоплазия зубов. В ходе подготовительной терапии бусульфаном перед трансплантацией у реципиентов детской возрастной группы наблюдались аномалии развития зубов (такие как гипоплазия, микродонтия и отсутствие постоянных зубов).

Гепатобилиарные нарушения: *очень частые:* гипербилирубинемия, желтуха, окклюзия печеночных вен и центрлобулярный синусоидальный фиброз с гепатоцеллюлярной атрофией и некрозом при использовании высоких доз; *редкие:* холестатическая желтуха и нарушения функции печени при использовании обычных доз, центрлобулярный синусоидальный фиброз.

Считается, что в обычных терапевтических дозах бусульфан не оказывает значимого токсического действия на печень. Вместе с тем, ретроспективный анализ патологоанатомических данных о пациентах, которые получали низкую дозу бусульфана не менее двух лет при терапии хронического гранулоцитарного лейкоза, выявил наличие центрлобулярного синусоидального фиброза.

В результате терапии высокими дозами бусульфана были зафиксированы несколько представляющих угрозу для жизни случаев (в нескольких случаях закончившихся смертью) закупорки печеночных вен. При этом принимался также циклофосфамид с одновременным облучением всего тела или без него.

Комбинация бусульфана и тиогуанина оказывает сильное токсическое действие на печень.

Со стороны кожи и подкожных тканей: *частые:* алопеция при лечении высокими дозами, гиперпигментация; *редкие:* алопеция при использовании обычных доз, кожные реакции, включая крапивницу, многоформную эритему, узловатую эритему, позднюю кожную порфирию, сыпь аллопуринолового типа, а также чрезмерную сухость и ломкость кожи с полным ангидрозом, сухость и изъязвление слизистых оболочек полости рта и хейлоз, синдром Шегрена. Более выраженные лучевые изменения кожи у пациентов, получающих лучевую терапию вскоре после лечения высокими дозами бусульфана.

Описаны случаи гиперпигментации, в частности у темнокожих пациентов. Зачастую она наиболее выражена на шее, верхней части туловища, сосках, на животе и в ладонных складках. В единичных случаях, после длительной терапии

бусульфаном, пигментация кожи может являться клиническим симптомом, сходным с симптомами болезни Аддисона.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: частые: геморрагический цистит при лечении высокими дозами в комбинации с циклофосфамидом.

Повышенные показатели мочевой кислоты в крови и моче не являются редкостью у пациентов с хроническим миелолейкозом и до лечения бусульфаном должны быть нормализованы. Также и во время лечения возможна гиперурикемия с риском возникновения мочекислотной нефропатии. В профилактических целях необходимо следить за достаточным потреблением жидкости, а также принимать аллопуринол.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень частые: угнетение функции яичников и аменорея с симптомами менопаузы у пациенток в предменопаузе при лечении высокими дозами; тяжелая и стойкая недостаточность яичников, включая отсутствие половой зрелости после введения высоких доз молодым девушкам и девочкам, не достигшим подросткового возраста. Стерильность, азооспермия и атрофия яичек у мужчин, получающих бусульфан; нечастые: угнетение функции яичников и аменорея с симптомами менопаузы у пациенток в предменопаузе при лечении обычными дозами. В очень редких случаях наблюдалось восстановление функции яичников при продолжении лечения; очень редкие: гинекомастия.

Исследование бусульфана в опытах на животных выявило его токсическое действие на репродуктивную систему.

Доброкачественные, злокачественные и неспецифические новообразования (включая кисты и полипы): частые: вторичные острые лейкозы.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень частые: фарингит, ринит.

Нарушения общего характера: редкие: распространенная дисплазия эпителия (наблюдается в редких случаях после длительной терапии бусульфаном). Этот синдром иногда исчезает после отмены бусульфана; очень редкие: клинический синдром (слабость, сильная усталость, анорексия, снижение массы тела, тошнота и рвота, гиперпигментация кожи), напоминающий адреналовую недостаточность (болезнь Аддисона), но без биохимических признаков угнетения надпочечников, гиперпигментации слизистых оболочек и выпадения волос.

У пациентов, леченных бусульфаном, обнаружены многочисленные гистологические и цитологические изменения, включая распространенную дисплазию эпителия шейки матки, бронхов и эпителия иной локализации. В большинстве случаев такие изменения возникают в результате длительной терапии, однако транзиторные аномалии эпителия описаны и после кратковременного лечения высокими дозами.

После внутривенного введения высоких доз были описаны следующие, в отдельных случаях тяжелые побочные эффекты: нейтропения (включая фебрильную нейтропению), панцитопения, заболевание «трансплантат-против-хозяина», инфекции, лихорадка, озноб.

Если какое-либо побочное действие становится серьезным или отмечается какая-либо реакция, не указанная в инструкции, следует обратиться к лечащему врачу.

Сообщение о нежелательных реакциях:

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения польза/риск для лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: проявлением острой дозолимитирующей токсичности бусульфана у человека является миелосупрессия. Если бусульфан применяют в высокой дозе в сочетании с трансплантацией костного мозга, то дозолимитирующим фактором становится токсическое действие на желудочно-кишечный тракт с поражением слизистых оболочек, тошнотой, рвотой, диареей и анорексией.

Основное проявление хронической передозировки препарата — угнетение функции костного мозга и панцитопения.

Лечение: специфический антидот к бусульфану неизвестен. Возможно использование диализа при лечении передозировки, так как есть сообщение об его успешном применении при передозировке бусульфана.

При острой передозировке промывание желудка имеет смысл в том случае, когда прием медикамента состоялся менее 2 часов назад. Картина крови должна тщательно контролироваться, как минимум, в течение 4-х недель, до выраженных признаков улучшения. Во время миелосупрессивной фазы необходимы соответствующие поддерживающие мероприятия. При наличии признаков токсического действия на гемопоэз проводят соответствующую симптоматическую терапию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Иммунизация пациентов с угнетенным иммунитетом живыми вакцинами не рекомендуется.

Следует помнить, что другие миелотоксические модели лечения одновременно с бусульфаном могут усилить токсическое воздействие на костный мозг.

Назначение фенитоина или фосфифенитоина пациентам, принимающим бусульфан в высоких дозах, может привести к снижению миелосупрессивного эффекта бусульфана.

Отмечалось, что одновременное применение высоких доз бусульфана и итраконазола может снижать клиренс бусульфана примерно на 20%, с соответствующим возрастанием концентрации бусульфана в плазме крови. Метронидазол, используемый в дозе 1200 мг (400 мг 3 раза в сутки) повышает минимальные концентрации бусульфана примерно на 80%. Флуконазол не влияет на клиренс бусульфана. В связи с чем был сделан вывод о том, что терапия

высокими дозами бусульфана в комбинации с итраконазолом или метронидазолом сопровождается повышенным риском токсичности бусульфана.

Последующая лучевая терапия может, по всей видимости, усиливать вызываемое бусульфаном субклиническое поражение легких. Риск токсичного воздействия бусульфана на легкие также может быть увеличен при присутствии в анамнезе легочных заболеваний, при одновременной или недавно проведенной лучевой терапии органов грудной клетки или при получении высоких доз кислорода.

Лечение другими цитостатиками может привести к аддитивному токсичному воздействию на легкие.

Одновременное лечение тиогуанином может привести к узелковой регенеративной гиперплазии, повышению давления в воротной вене и варикозному расширению вен пищевода.

После завершения одновременного лечения бусульфаном и аллопуринолом в отдельных случаях отмечалась макулопапулезная сыпь, которая могла быть вызвана бусульфаном.

Снижение частоты веноокклюзионной болезни печени и других токсических эффектов отмечалось у пациентов при одновременной терапии высокими дозами бусульфана и циклофосфамидом, при которой прием первой дозы циклофосфамида откладывался более, чем на 24 ч после последнего приема бусульфана.

Описываются случаи, когда парацетамол снижает уровень глутатиона в крови и тканях и поэтому, в комбинации с бусульфаном может также снижать клиренс последнего.

Увеличение экспозиции бусульфана наблюдалось при одновременном применении бусульфана и деферасирокса. Механизм взаимодействия полностью не выяснен. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию бусульфана в плазме и, при необходимости, корректировать дозу бусульфана у пациентов, которые лечились или недавно получали деферазирокс.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

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

В случае появления нарушений со стороны легких, бусульфан должен быть немедленно отменен. У пациентов с возможными заболеваниями легких, в случае необходимости полной анестезии, концентрация кислорода во время вентиляции легких, должна поддерживаться на как можно более низком уровне. С особой тщательностью должен проводиться контроль функции легких после операции.

Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать Милеран.

Милеран не должен применяться при резистентности заболевания к бусульфану.

Если пациентам с хроническим миелолейкозом позднее предстоит трансплантация костного мозга с облучением в подготовительном режиме, дозировка бусульфана должна быть как можно более низкой. В целом, бусульфан не должен применяться совместно или вскоре после лучевой терапии. Во время бластного криза при хроническом миелолейкозе бусульфан неэффективен.

Бусульфан не подходит в качестве иммунодепрессанта для лечения аутоиммунных заболеваний.

Пациенты, одновременно принимающие стандартные дозы бусульфана с итраконазолом или метронидазолом, должны тщательно наблюдаться на предмет признаков токсичности бусульфана. Если эти вещества применяются одновременно, рекомендуется проводить еженедельный анализ картины крови.

При применении высоких доз бусульфана, следует проводить профилактическое противосудорожное лечение предпочтительнее бензодиазепином, чем фенитоином или фосфенитоином.

Имеются данные, что одновременный прием итраконазола или метронидазола с высокими дозами бусульфана связан с высоким риском интоксикации бусульфаном. Одновременный прием метронидазола и высоких доз бусульфана не рекомендуется. Одновременное назначение итраконазола и высоких доз бусульфана оставлено на усмотрение лечащего врача и должно определяться результатами оценки соотношения польза/риск.

Особая осторожность требуется при низком исходном уровне тромбоцитов или снижении его во время лечения. В случае резкого падения уровня тромбоцитов или в случае возникновения тромбоцитопенической пурпуры, лечение должно быть прекращено немедленно.

Во время первичной терапии или, в целом, при высоких показателях лейкоцитов, в профилактических целях должен быть назначен аллопуринол, чтобы предотвратить поражение почек вследствие повышения концентрации мочевой кислоты при массивном распаде клеток.

В соответствии с клинической практикой рекомендуется регулярная проверка трансаминаз в сыворотке крови, а также, если необходимо: трансфузии, профилактика инфекций или назначение стимуляторов гемопоэза.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Информации по риску репродуктивной токсичности у человека нет.

В клетках пациентов, получавших лечение бусульфаном, были обнаружены хромосомные аберрации.

На основании краткосрочных исследований бусульфан был классифицирован МАИР (Международная ассоциация по изучению рака) как потенциально канцерогенное вещество. По заключению ВОЗ, существует причинно-следственная связь между применением бусульфана и развитием рака.

У пациентов после длительной терапии бусульфаном отмечались различные дисплазии эпителия, частично в предраковых формах.

Имеются сведения, что бусульфан, как и другие алкилирующие вещества является лейкозогенным. В одном контролируемом проспективном исследовании по 2-летнему лечению бусульфаном, который применялся как адъювант к

хирургическому вмешательству при раке легких, при последующих долгосрочных обследованиях была установлена повышенная заболеваемость острыми лейкозами по сравнению с группой плацебо. Заболеваемость солидными опухолями не была повышена. Несмотря на то, что острый лейкоз очень вероятно является компонентом естественного течения истинной полицитемии, можно предположить, что длительная терапия алкилирующими веществами увеличивает частоту заболеваемости.

Меры контрацепции:

В случае, когда один из партнеров принимает Милеран, необходимы соответствующие меры контрацепции. Бусульфан может оказывать мутагенное действие.

Мужчинам, принимающим бусульфан, рекомендуется во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания воздерживаться от зачатия ребенка, а перед началом лечения проконсультироваться по поводу консервирования спермы, так как из-за лечения бусульфаном существует вероятность необратимого бесплодия. Женщины должны избегать беременности во время лечения и 6 месяцев после него.

ФЕРТИЛЬНОСТЬ, ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Милеран может вызывать подавление функции яичников и аменорею у женщин и подавление сперматогенеза у мужчин. Существует вероятность необратимого бесплодия у мужчин при терапии бусульфаном.

При проведении доклинических испытаний бусульфана на животных зарегистрированы его мутагенные и тератогенные свойства. Данные о применении бусульфана у беременных женщин при проведении контролируемых клинических испытаний ограничены. Описаны лишь единичные случаи патологий плода после орального приема низких доз бусульфана. Непосредственная взаимосвязь между патологиями развития и приемом бусульфана не была установлена. Имеются данные по задержкам в росте плода после применения бусульфана в третьем триместре беременности.

Милеран не должен применяться во время беременности. При жизненно-важных показаниях к лечению беременная пациентка должна быть проконсультирована о риске негативного влияния на будущего ребенка, связанном с лечением.

Во время лечения и в течение 6 месяцев после него, женщины должны избегать беременности. Если один из партнеров получает Милеран, необходимо использовать подходящие противозачаточные средства. В случае наступления беременности во время лечения рекомендована генетическая консультация.

Неизвестно, проникает ли бусульфан в грудное молоко. В связи с этим, применение Милерана в период лактации противопоказано. Если из терапевтических соображений применение Милерана является необходимым, грудное вскармливание необходимо прекратить.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И / ИЛИ ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Исследования по воздействию на способность к управлению ~~автотранспортом и~~ другими механизмами не проводились. Данные по фармакологии бусульфана не позволяют прогнозировать его отрицательное влияние на эти способности.

УПАКОВКА

25 таблеток во флакон из темного стекла, укупоренный крышкой с устройством против вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Список А. При температуре не выше 25°C, в недоступном для детей месте. Неиспользованные таблетки следует уничтожать в соответствии с правилами утилизации опасных и ядовитых веществ.

ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПО УТИЛИЗАЦИИ И ДРУГИЕ УКАЗАНИЯ КАСАТЕЛЬНО ЭКСПЛУАТАЦИИ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не должны делиться на части. Пока пленочное покрытие таблетки остается неповрежденным, риск загрязнения отсутствует. При обращении с таблетками Милеран, должны соблюдаться общие предписания по обращению с цитостатиками.

Неиспользованное лекарственное средство или отходы упаковки утилизируются в соответствии с местными предписаниями по утилизации опасных веществ.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

Информация о производителе

Экселла Гмбх и Ко. КГ, Германия / Excella GmbH & Co. KG, Germany
Нюрнбергер Штрассе 12 90537 Фехт Германия / Nurnberger Strasse 12 90537 Feucht Germany

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, Ireland
Тел.: +353 (0) 1 630 8400
Факс: +353 (0) 1 630 8401