

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myleran, 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 2 mg busulfanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana zawiera 92,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznakowaniem „GX EF3” po jednej stronie i „M” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Myleran wskazany jest do leczenia kondycjonującego przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego u pacjentów, u których skojarzone stosowanie dużych dawek busulfanu i cyklofosfamidu zostało uznane za najlepszą dostępną opcję terapeutyczną.

Produkt leczniczy Myleran wskazany jest do leczenia paliatywnego przewlekłej fazy przewlekłej białaczki szpikowej.

Produkt leczniczy Myleran skutecznie wywołuje długotrwałą remisję czerwienicy prawdziwej, szczególnie u pacjentów ze znaczną nadpłytkowością.

Produkt leczniczy Myleran może być skuteczny w leczeniu niektórych przypadków nadpłytkowości samoistnej i mielofibrozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Myleran stosowany jest zwykle w leczeniu cyklicznym lub w leczeniu ciągłym. Dawkę należy dobierać indywidualnie, starannie kontrolując stan kliniczny i parametry morfologii krwi pacjenta. Jeżeli pacjent wymaga dobowej dawki mniejszej niż zawartość jednej tabletki, dawkę podtrzymującą można modyfikować poprzez wprowadzenie jednodniowych lub dłuższych przerw w podawaniu produktu leczniczego. Tabletek nie należy dzielić (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

Podczas ustalania szczegółowego schematu leczenia należy korzystać z odpowiedniej literatury fachowej.

Kondycjonowanie przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego
W trakcie stosowania busulfanu w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego zalecane jest monitorowanie stężenia produktu leczniczego.

Dorośli

U pacjentów dorosłych zaleca się stosowanie busulfanu w dawce 1 mg/kg mc. co 6 godzin, przez cztery dni, rozpoczynając siedem dni przed przeszczepieniem. Cyklofosfamid stosuje się zazwyczaj w dawce 60 mg/kg mc. na dobę przez dwa dni, rozpoczynając po upływie 24 godzin od ostatniej dawki busulfanu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka produktu leczniczego Myleran u dzieci i młodzieży to skumulowana dawka w zakresie od 480 do 600 mg/m² pc. Konwencjonalny plan dawkowania w celu kondycjonowania przed przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego to 30 do 37,5 mg/m² pc. co 6 godzin przez 4 dni, rozpoczynając na siedem dni przed przeszczepem (patrz punkt 5.2). Dawkowanie cyklofosfamidu jest takie samo jak u dorosłych.

Przewlekła białaczka szpikowa:

Indukcja remisji u dorosłych

Leczenie wdraża się zwykle natychmiast po rozpoznaniu.

Stosuje się dawkę 0,06 mg/kg mc. na dobę, maksymalnie do 4 mg na dobę. Produkt leczniczy Myleran można podawać w pojedynczej dawce.

Reakcja na leczenie produktem leczniczym Myleran jest zróżnicowana indywidualnie. U nielicznych pacjentów może występować szczególna wrażliwość szpiku kostnego na działanie produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

W fazie indukcji remisji parametry morfologii krwi należy kontrolować co najmniej raz w tygodniu. Zaleca się nanoszenie liczby krwinek na wykres w skali półlogarytmicznej.

Dawkę produktu leczniczego Myleran należy zwiększyć dopiero wtedy, gdy po 3 tygodniach stosowania produktu leczniczego brak oczekiwanej reakcji na leczenie.

Leczenie produktem leczniczym Myleran należy przerwać, gdy liczba krwinek białych zmniejszy się do 15- 25 x 10⁹/L, co następuje zwykle po 12-20 tygodniach podawania produktu leczniczego. Należy pamiętać, że po przerwaniu stosowania produktu leczniczego liczba krwinek białych może nadal ulegać zmniejszeniu przez około 2 tygodnie. Kontynuowanie leczenia po zmniejszeniu liczby krwinek białych do wartości 15-25 x 10⁹/L lub płytek krwi poniżej 100 x 10⁹/L wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia długotrwałej, a nawet nieodwracalnej aplazji szpiku kostnego.

Leczenie podtrzymujące u dorosłych

Kontrolę białaczki można osiągnąć w długim terminie bez dalszego podawania busulfanu. Leczenie ponownie rozpoczyna się zwykle, gdy liczba krwinek białych zwiększa się do 50 x 10⁹/L lub gdy ponownie pojawią się objawy choroby.

Niektórzy lekarze klinicyści preferują stałe stosowanie leczenia podtrzymującego, co jest bardziej praktyczne, jeśli okresy remisji są krótkie.

Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie liczby krwinek białych w granicach 10 - 15 x 10⁹/L. Parametry morfologii krwi należy kontrolować co najmniej raz na 4 tygodnie. Zwykle dawka podtrzymująca wynosi od 0,5 do 2 mg na dobę, ale w indywidualnych przypadkach wymagane dawki mogą być znacznie mniejsze. Jeżeli pacjent wymaga dawki mniejszej niż zawartość jednej tabletki, dawkę podtrzymującą można modyfikować poprzez wprowadzenie jednodniowych lub dłuższych przerw w podawaniu produktu leczniczego.

UWAGA!: Należy stosować mniejsze dawki produktu leczniczego Myleran, jeśli podaje się go jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi (patrz również punkty 4.5 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Przewlekła białaczka szpikowa bardzo rzadko występuje u dzieci.

Produkt leczniczy Myleran może być stosowany w leczeniu wariantu przewlekłej białaczki granulocytowej z obecnością chromosomu Philadelphia tzw. „Philadelphia- dodatni”, natomiast w przypadku pacjentów, u których występuje młodzieńczy, „Philadelphia- ujemny” wariant przewlekłej białaczki granulocytowej, reakcja na leczenie jest słaba.

Czerwienica prawdziwa

Zwykle podaje się od 4 do 6 mg na dobę przez 4 do 6 tygodni. Podczas leczenia należy starannie kontrolować parametry morfologii krwi, szczególnie liczbę płytek krwi.

Kolejne cykle terapii stosuje się po wystąpieniu nawrotu choroby. Można też prowadzić leczenie podtrzymujące stosując około połowy dawki podawanej w indukcji.

W przypadkach, gdy czerwienica jest leczona pierwotnie przez krwiouputy, można stosować krótkie cykle leczenia produktem leczniczym Myleran wyłącznie w celu ograniczenia liczby płytek krwi.

Mielofibroza

Zwykle początkowa dawka wynosi od 2 do 4 mg na dobę.

Ze względu na bardzo dużą wrażliwość szpiku kostnego w przypadku tego schorzenia, należy prowadzić bardzo staranną kontrolę parametrów morfologii krwi podczas leczenia.

Nadpłytkowość samoistna

Dawka wynosi zwykle od 2 do 4 mg na dobę.

Leczenie należy przerwać, jeśli liczba krwinek białych zmniejszy się poniżej $5 \times 10^9/L$ lub, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej $500 \times 10^9/L$.

Pacjenci otyli

U pacjentów otyłych należy rozważyć dawkowanie w oparciu o pole powierzchni ciała lub w oparciu o skorygowany wskaźnik należnej masy ciała (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Myleran nie należy stosować u pacjentów, u których uprzednio obserwowano oporność choroby na leczenie busulfanem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Myleran jest aktywnie działającym środkiem cytotoksycznym i powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu tego rodzaju leków.

Immunizacja z użyciem żywych szczepionek może potencjalnie powodować infekcję u pacjentów w immunosupresji. Dlatego stosowanie żywych szczepionek u tych pacjentów nie jest zalecane.

Leczenie produktem leczniczym Myleran należy przerwać w przypadku wystąpienia działania toksycznego na układ oddechowy (patrz punkt 4.8).

Zwykle produktu leczniczego Myleran nie należy stosować jednocześnie z radioterapią lub wkrótce po radioterapii.

Produkt leczniczy Myleran jest nieskuteczny po wystąpieniu transformacji blastycznej.

Jeśli wystąpi konieczność zastosowania znieczulenia ogólnego u pacjentów, u których podejrzewa się wystąpienie działania toksycznego na układ oddechowy, stężenie wdychanego tlenu powinno być utrzymywane na poziomie tak niskim, jak to możliwe dla zachowania bezpieczeństwa. Po zabiegu należy prowadzić staranną kontrolę czynności oddechowych pacjenta.

U pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową często występuje hiperurykemia oraz (lub) hiperurykozuria. Zaburzenia te należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Myleran. Podczas leczenia należy stosować odpowiednie środki, takie jak właściwe nawodnienie oraz podawanie allopurynolu, aby zapobiec hiperurymii i niebezpieczeństwu wystąpienia nefropatii moczanowej.

Nie były prowadzone badania z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak w związku z tym, że busulfan jest wydalany w umiarkowanym zakresie w moczu, modyfikacja dawki nie jest zalecana w przypadku takich pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność.

Produkt leczniczy Myleran nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Busulfan jest głównie metabolizowany przez wątrobę, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania busulfanu u pacjentów z wcześniej stwierdzonymi zaburzeniami wątroby, w szczególności osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie dawek konwencjonalnych

Pacjentów leczonych jednocześnie konwencjonalną dawką busulfanu oraz itrakonazolu lub metronidazolu należy uważnie obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności busulfanu. Podczas jednoczesnego stosowania tych substancji z busulfanem zaleca się cotygodniowe badania krwi (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie

Aby zapobiec wystąpieniu nadmiernej mielosupresji i wywołaniu nieodwracalnej aplazji szpiku kostnego, należy starannie prowadzić kontrolę parametrów morfologii krwi przez cały okres leczenia produktem leczniczym Myleran (patrz punkt 4.8).

Stosowanie dużych dawek (w przypadku przeszczepu komórek macierzystych układu krwiotwórczego)

Pacjentom, u których zastosowano duże dawki produktu leczniczego Myleran, należy profilaktycznie podać leki przeciwdrgawkowe - zaleca się raczej benzodiazepinę niż fenytoinę (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie itrakonazolu lub metronidazolu oraz dużych dawek busulfanu związane jest ze zwiększonym ryzykiem toksyczności busulfanu (patrz punkt 4.5). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie metronidazolu i dużych dawek busulfanu. Decyzję dotyczącą jednoczesnego stosowania itrakonazolu i dużych dawek busulfanu lekarz prowadzący powinien podjąć w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Choroba zarostowa żył wątrobowych to jedno z poważniejszych powikłań mogących wystąpić w trakcie leczenia busulfanem. Pacjenci, którzy poddawani byli uprzedniej radioterapii, otrzymali więcej niż trzy cykle chemioterapii lub otrzymali uprzednio przeszczep komórek progenitorowych mogą być narażeni na zwiększone ryzyko tego powikłania (patrz punkt 4.8).

Obserwowano zmniejszoną częstość występowania zespołu zamknięcia żył wątrobowych (ang. HVOD) i innych działań toksycznych związanych z chemioterapią u pacjentów otrzymujących duże dawki produktu leczniczego Myleran oraz cyklofosfamid, w przypadkach, gdy cyklofosfamid podawano po upływie powyżej 24 godzin od podania ostatniej dawki busulfanu.

Środki bezpieczeństwa podczas kontaktu z produktem leczniczym Myleran

Patrz punkt 6.6.

Genotoksyczność

Produkt leczniczy Myleran wykazał działanie genotoksyczne w badaniach nieklinicznych (patrz punkt 5.3).

Mutagenność

W komórkach pacjentów przyjmujących busulfan, obserwowano różne aberracje chromosomalne.

Rakotwórczość

W oparciu o wyniki krótkotrwałych badań, IARC (Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem - WHO) zakwalifikowała produkt leczniczy Myleran jako lek potencjalnie rakotwórczy. Światowa Organizacja Zdrowia stwierdziła, że istnieje związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Myleran i wystąpieniem raka.

Opisywano rozległą dysplazję nabłonka u pacjentów leczonych długotrwanie produktem leczniczym Myleran, a niektóre zmiany przypominały stany przedrakowe.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Myleran opisywano występowanie wielu nowotworów złośliwych.

Zwiększa się liczba dowodów na to, że produkt leczniczy Myleran, tak jak inne związki alkilujące, jest białaczkotwórczy. W prospektywnym badaniu kontrolowanym, w którym produkt leczniczy Myleran podawano przez 2 lata jako środek uzupełniający chirurgiczne leczenie raka płuc, po długotrwałej obserwacji wykazano zwiększoną częstość występowania ostrej białaczki w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Częstość występowania guzów litych nie była zwiększona.

Chociaż ostra białaczka prawdopodobnie jest jednym z etapów naturalnego przebiegu czerwienicy prawdziwej, jednak długotrwałe stosowanie środków alkilujących może zwiększyć częstość jej występowania.

Ze względu na potencjalnie rakotwórcze działanie produktu leczniczego Myleran (patrz punkt 5.3), należy go stosować z wielką rozważą w leczeniu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. U młodszych pacjentów oraz u pacjentów bez objawów klinicznych choroby należy unikać stosowania produktu leczniczego Myleran z powodu powyższych wskazań. Jeśli konieczne jest zastosowanie produktu leczniczego, należy stosować jak najkrótsze cykle leczenia.

Oogeneza i spermatogeneza

Busulfan zaburza prawidłowy przebieg oogenezy i spermatogenezy. Może to u obu płci wywoływać niepłodność. Przed rozpoczęciem leczenia busulfanem u mężczyzn należy ich poinformować o możliwości zdeponowania nasienia w placówce oferującej takie świadczenia (patrz punkt 4.6, podpunkt „Wpływ na płodność” oraz punkt 4.8).

Produkt leczniczy Myleran zawiera laktozę

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepienie żywymi szczepionkami nie jest zalecane u pacjentów w immunosupresji (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie innych środków cytotoksycznych może powodować sumowanie się działania toksycznego na układ oddechowy (patrz punkt 4.8).

U dzieci i młodzieży, leczonej schematem skojarzonym obejmującym busulfan i melfalan (schemat BuMel) odnotowano, że podawanie melfalanu wcześniej niż po upływie 24 godzin od podania doustnego ostatniej dawki busulfanu może wpływać na wystąpienie objawów toksyczności.

Podawanie fenytoiny pacjentom, u których zastosowano duże dawki produktu leczniczego Myleran może powodować zmniejszenie tzw. efektu mieloablacyjnego.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie itrakonazol i duże dawki busulfanu odnotowano zmniejszenie klirensu busulfanu o około 20%, z jednoczesnym zwiększeniem stężenia busulfanu w osoczu. W skojarzeniu z metronidazolem (1200 mg, podawanym w dawce 400 mg trzy razy na dobę) stężenie busulfanu zwiększa się o około 80%. Flukonazol nie wpływał na klirens busulfanu. W związku z powyższym skojarzone stosowanie dużych dawek busulfanu oraz itrakonazolu lub metronidazolu jest związane ze zwiększeniem ryzyka toksyczności busulfanu (patrz punkt 4.4).

Obserwowano zmniejszoną częstość występowania zespołu zamknięcia żył wątrobowych (ang. HVOB) i innych działań toksycznych związanych z chemioterapią u pacjentów otrzymujących duże dawki produktu leczniczego Myleran oraz cyklofosfamid, w przypadkach, gdy cyklofosfamid podawano po upływie powyżej 24 godzin od podania ostatniej dawki busulfanu.

Paracetamol może zmniejszać stężenie glutationu we krwi i tkankach i w związku z tym może również zmniejszyć klirens busulfanu w przypadku jednoczesnego stosowania.

Podczas jednoczesnego podawania busulfanu i deferazyroksu obserwowano zwiększenie stopnia narażenia na busulfan. Mechanizm leżący u podłoża tej interakcji nie został w pełni wyjaśniony. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia busulfanu w osoczu i w razie konieczności, dostosowanie dawki busulfanu u pacjentów leczonych obecnie lub ostatnio deferazyroksem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Tak jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w przypadku stosowania produktu leczniczego Myleran przez któregokolwiek z partnerów.

Gdy tylko jest to możliwe, należy unikać stosowania produktu leczniczego Myleran w okresie ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze. W każdym przypadku należy rozważyć potencjalne zagrożenie dla płodu wobec oczekiwanego efektu terapeutycznego u matki.

Opisywano nieliczne przypadki wad wrodzonych, niekoniecznie związanych ze stosowaniem busulfanu. Podawanie produktu leczniczego w trzecim trymestrze ciąży może spowodować upośledzenie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu. Jednakże istnieje wiele doniesień o przypadkach urodzeń zdrowych dzieci, których matki stosowały produkt leczniczy Myleran, nawet w pierwszym trymestrze ciąży.

W badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3) stwierdzono potencjalne działanie teratogenne, a ekspozycja na produkt leczniczy w drugiej połowie ciąży powodowała zaburzenia płodności u potomstwa.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy busulfan i jego metabolity są przenikają do mleka ludzkiego. Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania produktu leczniczego Myleran.

Płodność

Produkt leczniczy Myleran może prowadzić do zahamowania czynności jajników i do braku miesiączki u kobiet oraz do zahamowania spermatogenezy u mężczyzn. Może to u obu płci powodować niepłodność. U kobiet busulfan może wywoływać ciężką i utrzymującą się niewydolność jajników, w tym niemożność osiągnięcia dojrzałości płciowej po stosowaniu w dużych dawkach u młodych dziewczynek i dziewcząt w wieku przedpokwitaniowym. Może też wywoływać niepłodność, azoospermie i zanik jąder u mężczyzn, otrzymujących busulfan (patrz punkty 4.8 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych dotyczących wpływu busulfanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Nie ma nowoczesnej dokumentacji klinicznej, mogącej służyć za podstawę określenia częstości występowania działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych może różnić się w zależności od dawki oraz jednoczesnego stosowania innych leków.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem busulfanu lub busulfanu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Białaczka wtórna do leczenia onkologicznego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zależne od dawki hamowanie czynności szpiku kostnego objawiające się leukopenią i, w szczególności, małopłytkowością
	Rzadko	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Przy dużej dawce: napady drgawkowe (patrz punkty 4.4 i 4.5)
	Bardzo rzadko	Miastenia
Zaburzenia oka	Rzadko	Zmiany w soczewkach i zaćma (które mogą być obustronne), ścięczenie rogówki (zgłaszane po przeszczepieniu szpiku kostnego, poprzedzonym zastosowaniem busulfanu w dużych dawkach)
Zaburzenia serca	Często	Po zastosowaniu dużych dawek: tamponada serca u pacjentów z talasemią
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Po zastosowaniu dużych dawek: idiopatyczne zapalenie płuc
	Często	Śródmiąższowe zapalenie płuc po długotrwałym stosowaniu dawek konwencjonalnych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Po zastosowaniu dużych dawek: nudności, wymioty, biegunka, owrzodzenia jamy ustnej
	Rzadko	Przy dawkach konwencjonalnych: nudności, wymioty, biegunka, owrzodzenia jamy ustnej, które można złagodzić stosując dawki podzielone. Suchość w jamie ustnej
	Częstość nieznana	Hipoplazja zębów

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Po zastosowaniu dużych dawek: hiperbilirubinemia, żółtaczką, żyłno-okluzyjna choroba wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5) i zwłóknienie dróg żółciowych z zanikiem i martwica wątroby
	Rzadko	Żółtaczką i nieprawidłowa czynność wątroby, przy dawkach konwencjonalnych. Zwłóknienie dróg żółciowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie po zastosowaniu dużych dawek, przebarwienia skóry (patrz Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania)
	Rzadko	Łysienie podczas stosowania dawek konwencjonalnych, reakcje skórne takie jak pokrzywka, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, porfirie nieostra, wysypka, suchość i wrażliwość skóry z całkowitym zahamowaniem wydzielania potu
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	zespół Sjögrena
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rzadko	U pacjentów poddawanych radioterapii wkrótce po leczeniu dużymi dawkami busulfanu popromienne uszkodzenia skóry są bardziej nasilone
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Po zastosowaniu dużych dawek: krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego w przypadku stosowania w skojarzeniu z cyklofosfamidem
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Zaburzenia czynności jajników i brak miesiączki z objawami menopauzalnymi u kobiet w okresie rozrodczym, u których stosowano duże dawki busulfanu; ciężka i utrzymująca się niewydolność jajników, w tym zaburzenia dojrzewania obserwowane po zastosowaniu dużych dawek busulfanu zarówno u młodych dziewczyn jak i dziewcząt w początkowej fazie dojrzewania. Niepłodność, azoospermia i atrofia jąder u mężczyzn otrzymujących busulfan.
	Niezbyt często	Zaburzenia czynności jajników i brak miesiączki z objawami menopauzalnymi u kobiet w okresie rozrodczym, u których stosowano standardowe dawki busulfanu.
	Bardzo rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Dysplazja

* Opis wybranych działań niepożądanych:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko obserwowano niedokrwistość aplastyczną (czasami nieodwracalną), zwykle po długotrwałym stosowaniu dawek konwencjonalnych, jak również po leczeniu dużymi dawkami busulfanu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Toksyczność płucna, zarówno po zastosowaniu dużych dawek, jak i dawek konwencjonalnych, typowo objawia się niespecyficznym, suchym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem z objawami

nieprawidłowej czynności płuc. Jednoczesne stosowanie innych środków cytotoksycznych może powodować sumowanie się działania toksycznego na układ oddechowy (patrz punkt 4.5). Zastosowanie radioterapii może zaostrzyć subkliniczne uszkodzenie płuc, spowodowane uprzednio przez busulfan. Wystąpienie objawów uszkodzenia płuc źle rokuje dla pacjenta, nawet jeśli busulfan zostanie odstawiony w chwili rozpoznania. Dowody na skuteczność kortykosteroidów w takim przypadku są nikłe.

Idiopatyczne zapalenie płuc jest nieinfekcyjnym, rozlanym zapaleniem płuc, które zazwyczaj pojawia się w ciągu trzech miesięcy od zastosowania dużych dawek busulfanu w leczeniu kondycjonującym przed allogenicznym czy autologicznym przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Obserwowano również rozlane krwotoki pęcherzykowe po płukaniu oskrzelików. W badaniu RTG klatki piersiowej i w skanach z tomografii komputerowej obserwowano rozlane nacieki lub niespecyficzne zmiany ogniskowe, w badaniu biopsji stwierdzano śródmiąższowe zmiany zapalne i rozlane uszkodzenia pęcherzyków, czasami z włóknieniem.

Śródmiąższowe zapalenie płuc może wystąpić po zastosowaniu dawek konwencjonalnych i prowadzić do włóknienia płuc. Zwykle związane jest to z długotrwałym, kilkuletnim stosowaniem produktu leczniczego Myleran. Początek choroby jest zazwyczaj podstępny, choć czasami może przebiegać ostro. Badanie histologiczne wykazuje atypowe zmiany nabłonka pęcherzyków płucnych i oskrzelików oraz obecność komórek olbrzymich z dużymi, hiperchromatycznymi jądrami. Patologiczne zmiany w płucach mogą zostać powikłane nakładającymi się zakażeniami. Istnieją doniesienia o wystąpieniu kostnienia oraz zwapnienia dystroficznego w obrębie płuc.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Busulfan w zasadzie nie jest uważany za lek hepatotoksyczny w standardowych dawkach terapeutycznych. Jednakże w retrospektywnych badaniach wyników autopsji pacjentów z przewlekłą białaczkę szpikową, leczonych małymi dawkami produktu leczniczego Myleran przez co najmniej 2 lata, stwierdzono występowanie śródrazikowego zwłóknienia zatokowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Przebarwienie występuje w szczególności u pacjentów o ciemnej karnacji. Najwyraźniejsze zmiany występują często na szyi, górnej części tułowia, brodawkach sutkowych, brzuchu i w bruzdach na dłoniach. Przebarwienie może również wystąpić jako element zespołu objawów klinicznych (patrz „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W bardzo rzadkich przypadkach odnotowano powrót czynności jajników pomimo kontynuowania leczenia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W kilku przypadkach po długotrwałej terapii busulfanem zaobserwowano zespół objawów klinicznych (osłabienie, uczucie silnego zmęczenia, anoreksja, utrata masy ciała, nudności, wymioty i przebarwienie skóry) przypominający niewydolność kory nadnerczy (choroba Addisona), ale bez odchyłeń w badaniach biochemicznych, charakterystycznych dla niewydolności kory nadnerczy, bez przebarwienia błon śluzowych i łysienia (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”). Objawy czasami ustępowały po odstawieniu busulfanu.

U pacjentów leczonych busulfanem opisywano wiele zmian histologicznych i cytologicznych, w tym rozległą dysplazję nabłonka szyjki macicy, oskrzeli i innych. Większość doniesień dotyczy długotrwałego stosowania produktu leczniczego, lecz opisywano również przemijające zmiany w nabłonkach po krótkotrwałym leczeniu dużymi dawkami busulfanu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Toksycznością ostrą, ograniczającą wielkość możliwej do zastosowania dawki produktu leczniczego Myleran, jest mielosupresja (patrz punkt 4.8).
Głównym objawem przewlekłego przedawkowania jest zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz pancytopenia.

Postępowanie

Nie istnieje znane antidotum. W leczeniu przedawkowania należy rozważyć dializoterapię, ponieważ istnieje jedno doniesienie o jej skuteczności w przypadku przedawkowania busulfanu.
Należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające w okresie toksyczności hematologicznej. Ponieważ busulfan metabolizowany jest na drodze sprzęgania z glutationem, można rozważyć podawanie egzogenego glutationu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, środki alkilujące, alkilosulfoniany; kod ATC L01AB01.

Mechanizm działania

Busulfan (dwumetanosulfonian 1,4-butanodiolu) jest lekiem cytotoksycznym - dwufunkcyjnym środkiem alkilującym. Uważa się, że wiązanie z DNA odgrywa rolę w mechanizmie działania leku. Wyizolowano również dwuguanylowe pochodne busulfanu, lecz nie wykazano w sposób jednoznaczny obecności wiązań krzyżowych pomiędzy nimi DNA.

Nie wyjaśniono w pełni mechanizmu wybiórczego wpływu busulfanu na granulopoezę. Pomimo, że nie powoduje wyleczenia, produkt leczniczy Myleran skutecznie zmniejsza całkowitą masę granulocytową, łagodząc objawy choroby i poprawiając stan kliniczny pacjenta. Wykazano, że wyniki leczenia produktem leczniczym Myleran są bardziej korzystne niż naświetlanie śledziony w odniesieniu do czasu przeżycia i stężenia hemoglobiny oraz równoważne w kontrolowaniu wielkości śledziony.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Biodostępność busulfanu po podaniu doustnym wykazuje znaczne różnice osobnicze i wynosi u dorosłych od 47% do 103% (średnio 80%).

Pole powierzchni pod krzywą stężeń (AUC) i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) busulfanu wykazują liniową zależność od dawki. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 2 mg AUC i C_{max} busulfanu wynosiły odpowiednio 125 ± 17 nanogramów•h/mL i 28 ± 5 nanogramów/mL.

Odstęp czasu pomiędzy podaniem busulfanu a wykryciem go w osoczu wynosił do 2 godzin.

Stosowanie dużych dawek

Produkt leczniczy oznaczano stosując chromatografię gazowo-cieczową z użyciem detektora z wychwytem elektronów lub wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC).

U dorosłych po doustnym zastosowaniu dużych dawek busulfanu (1 mg/kg mc. co 6 godzin przez 4 dni) AUC i C_{max} wykazywały znaczną zmienność i wynosiły odpowiednio 8260 nanogramów.h/mL (zakres 2484 do 21090) i 1047 nanogramów/mL (zakres 295 do 2558) podczas stosowania metody HPLC oraz 6135 nanogramów.h/mL (zakres 3978 do 12304) i 1980 nanogramów/mL (zakres 894 do 3800) podczas stosowania chromatografii gazowej.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji busulfanu u dorosłych wynosi $0,64 \pm 0,12$ L/kg.

U pacjentów leczonych dużymi dawkami busulfanu wykazano obecność produktu leczniczego w płynie mózgowo-rdzeniowym w stężeniach zbliżonych do stężeń notowanych w osoczu. Średni stosunek stężenia busulfanu w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu wynosi 1,3 : 1. Stosunek stężenia produktu leczniczego w ślinie do stężenia w osoczu wynosi 1,1 : 1.

Odnotowano następujące, bardzo zróżnicowane wartości odwracalnego wiązania produktu leczniczego z białkami osocza: od statystycznie nieistotnych do około 55%. Stopień trwałego wiązania produktu leczniczego z krwinkami i białkami osocza wynosi odpowiednio 47% i 32%.

Metabolizm

Busulfan jest metabolizowany głównie na drodze sprzęgania z glutationem, w wątrobie, z udziałem S-transferazy glutationowej.

W moczu pacjentów leczonych dużymi dawkami busulfanu wykryto następujące metabolity produktu leczniczego: 3-hydroksysulfolan, 1-tlenek tetrahydrotiofenu oraz sulfolan.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania busulfanu wynosi od 2,3 do 2,8 godzin. Klirens busulfanu u dorosłych wynosi od 2,4 do 2,6 mL/min/kg mc. Końcowy okres półtrwania busulfanu zmniejsza się po dawkowaniu wielokrotnym, co wskazuje na możliwość nasilania własnego metabolizmu przez busulfan.

W niewielkich ilościach (1-2%) busulfan w postaci niezmienionej jest wydalany w moczu.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Biodostępność busulfanu po podaniu doustnym wykazuje znaczne różnice osobnicze oraz wynosi w populacji dzieci i młodzieży od 22% do 120% (średnio 68%).

Klirens osoczowy w populacji pediatrycznej jest od 2 do 4 razy większy niż u dorosłych otrzymujących dawkę 1 mg/kg mc. co 6 godzin przez 4 dni. Dawkowanie produktu leczniczego w populacji dzieci i młodzieży w oparciu o pole powierzchni ciała skutkowało uzyskaniem wartości AUC i C_{max} podobnych do wartości uzyskanych u dorosłych. Pole powierzchni pod krzywą stężeń było o połowę mniejsze u dzieci w wieku poniżej 15 lat niż u dorosłych, a u dzieci w wieku poniżej 3 lat osiągało jedną czwartą wartości stwierdzanych u dorosłych.

Objętość dystrybucji busulfanu w populacji pediatrycznej wynosi $1,15 \pm 0,52$ L/kg.

Po podaniu busulfanu w dawce 1 mg/kg mc. co 6 godzin przez 4 dni stosunek stężenia busulfanu w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu wynosił 1,02 : 1. Natomiast po podaniu busulfanu w dawce 37,5 mg/m² pc. co 6 godzin przez 4 dni stosunek ten wynosił 1,39 : 1.

Pacjenci otyli

Stwierdzono, że otyłość powoduje zwiększenie klirensu busulfanu. U pacjentów otyłych należy rozważyć dawkowanie w oparciu o pole powierzchni ciała lub w oparciu o skorygowany wskaźnik należnej masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, mutagenność

W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na bakteriach (test Ames na salmonellę), grzybach, *Drosophila* i hodowlach mysich komórek chłoniaka wykazano mutagenne działanie busulfanu.

Badania cytogenetyczne *in vivo* na gryzoniach wykazały zwiększoną częstość występowania aberracji chromosomalnych po leczeniu busulfanem zarówno w komórkach somatycznych jak i rozrodczych.

Ograniczone dane z badań nieklinicznych wskazują, że busulfan jest rakotwórczy u zwierząt (patrz punkt 4.4).

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Istnieją dane z badań na zwierzętach, potwierdzające, iż busulfan powoduje wady płodu i działania niepożądane u potomstwa, w tym uszkodzenie układu mięśniowo-szkieletowego, małą masę i długość urodzeniową, zaburzenia rozwoju gonad oraz wpływa na płodność.

Busulfan wpływa na spermatogenezę u zwierząt eksperymentalnych. Ograniczone badania na samicach wykazują znaczny i nieodwracalny wpływ na płodność, poprzez redukcję liczby oocytów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza
Skrobia żelowana
Magnezu stearynian

Skład otoczki

Opadry White OY-S-7322:
hypromeloza
tytanu dwutlenek (E171)
triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Myleran jest dostarczany w butelce ze szkła oranżowego w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 25 lub 100 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Myleran

- Jeśli otoczka tabletki nie jest uszkodzona, to dotykanie tabletek jest bezpieczne.
- Tabletek produktu leczniczego Myleran nie należy dzielić.
- Podczas kontaktu z produktem leczniczym Myleran zaleca się postępowanie zgodne z obowiązującymi przepisami, dotyczącymi leków cytotoksycznych.

Postępowanie z niewykorzystaną częścią produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami dotyczącymi usuwania niebezpiecznych związków.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2779

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.01.1993
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.03.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO