

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Myleran 2 mg, comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține busulfan 2 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză 92,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, având gravat pe o parte "GXEF3" și pe cealaltă „M”.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Myleran este indicat ca tratament adjuvant înainte de transplantul de celule hematopoetice progenitoare, la pacienții la care asocierea de busulfan și ciclofosfamidă administrate în doze mari, este considerată cea mai bună opțiune disponibilă.

Myleran este indicat în tratamentul paleativ al fazei cronice a leucemiei granulocitare cronice.

Myleran este eficient în obținerea remisiunilor prelungite din policitemia vera, în special în cazurile cu trombocitoză marcată.

Myleran poate fi util în cazuri selecționate de trombocitemie esențială și mielofibroză.

4.2 Doze și mod de administrare**Doze**

Comprimatele filmate de Myleran se administrează de obicei în cure sau în administrare continuă. Doza trebuie ajustată pentru fiecare pacient în parte, sub control clinic și hematologic strict. Dacă un pacient necesită o doză zilnică medie mai mică decât conținutul comprimatelor filmate disponibile de Myleran, aceasta se obține prin introducerea uneia sau mai multor zile libere (fără Myleran). Comprimatele filmate nu trebuie divizate (vezi pct. 6.6).

Pacienți obezi

În cazul pacienților obezi dozarea se face în funcție de suprafața corporală sau de greutatea corporală ideală ajustată (vezi pct. 5.2).

Literatura de specialitate trebuie consultată pentru detalii complete privind schemele de tratament.

Tratamentul adjuvant înainte de transplantul de celule hematopoietice progenitoare

Adulți

Tratamentul se începe cu șapte zile înainte de transplant: timp de patru zile se administrează Myleran, doza recomandată pentru pacienții adulți fiind de 1 mg/kg la fiecare 6 ore; la 24 ore după ultima doză de Myleran se începe tratamentul cu ciclofosamidă, timp de două zile, în doze de 60 mg/kg pe zi. (vezi pct. 4.4 și 4.5)

Copii și adolescenți

Doza recomandată de Myleran la copii este o doză cumulativă aflată în intervalul 480 până la 600 mg/m². Schema convențională de dozare pentru pregătirea pentru transplantul de celule hematopoietice este de 30 până la 37,5 mg/m² la interval de 6 ore timp de 4 zile, începând cu șapte zile înainte de transplant (vezi pct. 5.2). Doza de ciclofosamidă este aceeași cu cea pentru adulți.

Leucemia granulocitară cronică

Inducția la adulți

Tratamentul este inițiat de îndată ce se pune diagnosticul.

Doza este de 0,06 mg/kg și zi, cu o doză maximă inițială de 4 mg, care poate fi administrată în priză unică.

Există o variație individuală a răspunsului la Myleran și un procent foarte mic din pacienți pot fi extrem de sensibili (vezi pct. 4.4).

Hemoleucograma trebuie urmărită cel puțin o dată pe săptămână pe parcursul perioadei de inducție și poate fi utilă efectuarea unui grafic pe hârtie milimetrică.

Doza trebuie crescută doar dacă răspunsul la tratament este inadecvat după trei săptămâni.

Tratamentul trebuie continuat până când numărul total de leucocite a scăzut între 15.000 și 25.000 / mm³ (tipic între 12 până la 20 săptămâni). Tratamentul poate fi atunci întrerupt, după care poate urma o nouă scădere a numărului leucocitelor în următoarele două săptămâni.

Continuarea tratamentului cu doza de inducție după acest moment sau apariția scăderii numărului de trombocite sub 100.000 / mm³ se asociază cu un risc semnificativ de aplazie medulară prelungită și posibil ireversibilă.

Tratamentul de întreținere la adulți

Controlul leucemiei poate fi atins pe perioade lungi de timp fără a se necesita tratament suplimentar cu Myleran; curele ulterioare se administrează de obicei atunci când numărul de leucocite crește la 50.000 / mm³ sau simptomele reapar.

Unii medici preferă să administreze terapie de întreținere continuă. Tratamentul continuu este mai practic atunci când durata remisiunilor nementinute este scurtă.

Scopul este de a menține un număr de leucocite între 10.000 și 15.000 / mm³, iar hemoleucogramele trebuie efectuate cel puțin din patru în patru săptămâni. Doza de întreținere obișnuită este în medie 0,5 până la 2 mg/zi, dar necesitățile individuale pot fi mult mai scăzute. Dacă un pacient necesită o doză zilnică medie mai mică decât conținutul comprimatelor filmate disponibile de Myleran, aceasta poate fi obținută prin introducerea uneia sau a mai multor zile libere, fără Myleran, între zilele de tratament.

NOTĂ: trebuie folosite doze mai scăzute de Myleran dacă se asociază cu alte citotoxice (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Copii și adolescenți

Leucemia granulocitară cronică este foarte rară la această grupă de vârstă.

Myleran poate fi folosit în tratamentul bolii cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph pozitiv), dar varianta cu Ph negativ juvenilă răspunde prost la tratament.

Policitemia vera

Doza uzuală este de 4-6 mg zilnic, continuat pe o durată de patru până la șase săptămâni, sub monitorizare atentă a hemoleucogramei, în special a numărului de trombocite.

Curele ulterioare sunt impuse de apariția recăderii; ca alternativă se poate administra ca terapie de întreținere cu o doză de aproximativ jumătate din doza de inducție.

Dacă policitemia este controlată în principal prin flebotomie, pot fi administrate cure scurte de Myleran cu unicul scop de a controla numărul trombocitelor.

Mielofibroza

Doza inițială obișnuită este de 2 - 4 mg zilnic.

Se impune un control hematologic foarte strict datorită sensibilității extreme a măduvei osoase în această afecțiune.

Trombocitemia esențială

Doza obișnuită este de 2 până la 4 mg zilnic.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă numărul total de leucocite scade sub 5.000 / mm³ sau numărul de trombocite sub 500.000 / mm³.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Rezistența la busulfan.

Alăptarea.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

MYLERAN ESTE UN CITOTOXIC ACTIV CARE TREBUIE UTILIZAT NUMAI SUB ÎNDRUMAREA MEDICILOR CU EXPERIENȚĂ ÎN ADMINISTRAREA ACESTOR MEDICAMENTE.

Imunizarea

Imunizarea care folosește un vaccin cu particule active poate să ducă la apariția unei infecții la gazdele imunocompromise. De aceea, imunizările cu vaccinuri active nu sunt recomandate.

Toxicitate pulmonară

Myleran trebuie întrerupt dacă apare toxicitatea pulmonară (vezi pct. 4.8).

Radioterapia

În general, Myleran nu trebuie administrat concomitent, sau curând după radioterapie.

Transformarea blastică

Myleran nu are efect odată ce a apărut transformarea blastică.

Anestezia

Dacă este necesară anestezie în cazul pacienților cu posibilă toxicitate pulmonară, concentrația oxigenului din aerul inspirat trebuie menținută la nivelul cel mai scăzut posibil din punct de vedere al siguranței și trebuie acordată o atenție sporită îngrijirilor respiratorii post-operatorii.

Hiperuricemia și/sau hiperuricozuria

Hiperuricemia și/sau hiperuricozuria pot fi întâlnite destul de frecvent în rândul pacienților cu leucemie granulocitară cronică și trebuie corectate înainte de inițierea tratamentului cu Myleran. Pe parcursul tratamentului, hiperuricemia și riscul de nefropatie cu acid uric, trebuie prevenite prin profilaxie adecvată, care include o hidratare adecvată și administrarea de alopurinol.

Insuficiența renală

Nu au fost realizate studii la pacienți cu insuficiență renală; totuși, deoarece busulfanul se excretă moderat în urină, modificarea dozei nu este recomandată la acești pacienți. Cu toate acestea, se recomandă precauție.

Insuficiența hepatică

Myleran nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Deoarece busulfanul este metabolizat în principal prin ficat, este necesară precauție atunci când se utilizează busulfan la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă, în special la cei cu insuficiență hepatică severă.

Tratamentul cu doze convenționale

Pacienții tratați concomitent cu doza convențională de busulfan și itraconazol sau metronidazol trebuie urmăriți îndeaproape pentru semnele de toxicitate a busulfanului. În cazul administrării concomitente a acestor substanțe active cu busulfan se recomandă efectuarea săptămânală a hemogramei (vezi pct. 4.5)

Tratamentul cu doze crescute (utilizat pentru transplantul de celule stem hematopoietice)

Dacă se prescrie un tratament cu doze crescute de Myleran, pacienții trebuie să primească terapie profilactică anticonvulsivantă, preferabil cu o benzodiazepină decât cu fenitoină (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Administrarea concomitentă de itraconazol sau metronidazol cu doze crescute de Myleran a fost raportată ca fiind asociată cu un risc crescut de toxicitate al busulfanului (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă de metronidazol și doze crescute de Myleran nu este recomandată. Administrarea de itraconazol cu doze crescute de Myleran trebuie să fie la latitudinea medicului, iar alegerea acestei terapii trebuie să se bazeze pe evaluarea raportului risc / beneficiu.

Boala hepatică veno-ocluzivă este o complicație majoră care poate apărea în timpul tratamentului cu busulfan. Pacienții care au primit anterior radioterapie, trei sau mai multe cicluri de chemoterapie sau transplant cu celule progenitoare pot prezenta un risc crescut (vezi pct. 4.8).

În cazul pacienților tratați cu doze crescute de Myleran și ciclofosfamidă, atunci când prima doză de ciclofosfamidă a fost amânată cu mai mult de 24 ore după ultima doză de Myleran, s-a observat o incidență redusă a bolii ocluzive venoase la nivel hepatic, cât și a altor reacții toxice aflate în relație cu regimul terapeutic.

Monitorizarea

Trebuie acordată o atenție crescută urmăririi hemoleucogramei pe parcursul tratamentului pentru a evita posibilitatea unei mielosupresii excesive și a riscului de aplazie medulară ireversibilă (vezi pct. 4.8).

Manipularea comprimatelor filmate de Myleran în siguranță: vezi pct. 6.6

În studiile nonclinice s-a dovedit genotoxic.

Mutagenitatea

La nivelul celulelor pacienților care au primit Myleran, au fost observate diverse aberații cromozomiale.

Carcinogenitatea

Pe baza studiilor clinice, Myleran a fost clasificat ca având potențial carcinogen.

OMS a concluzionat că există o relație cauzală între expunerea la Myleran și cancer.

Displazia epitelială extinsă a fost observată în cazul pacienților care au primit tratament de lungă durată cu Myleran, unele modificări având aspect de leziuni pre-canceroase.

A fost raportat un număr de tumori maligne printre pacienții care au primit tratament cu Myleran.

Există din ce în ce mai multe dovezi că Myleran, ca și alți agenți alchilanți, are potențial leucemic. Într-un studiu prospectiv controlat, în care tratamentul cu Myleran a fost administrat pe o perioadă de doi ani ca terapie adjuvantă la tratamentul chirurgical al cancerului pulmonar, urmărirea pe termen lung a arătat o incidență crescută a leucemiei acute, comparativ cu grupul care a primit tratament placebo. Incidența tumorilor solide nu a fost mai mare.

Deși leucemia acută face parte probabil din evoluția naturală a policitemiei vera, terapia îndelungată cu agenți alchilanți poate crește incidența acesteia.

Trebuie evaluată foarte atent decizia de a administra Myleran ca tratament în policitemia vera și în trombocitemia esențială, având în vedere potențialul carcinogenic al medicamentului. Utilizarea Myleran în cadrul acestor indicații trebuie evitată la pacienții tineri sau asimptomatici. Dacă medicamentul este considerat a fi necesar, curele de tratament ar trebui să fie cât mai scurte posibil.

Ovogeneza și spermatogeneza

Busulfanul interferează cu ovogeneza și spermatogeneza. Acesta poate cauza sterilitate la ambele sexe. Bărbații tratați cu busulfan trebuie să fie informați cu privire la conservarea spermei înainte de tratament (vezi pct. 4.6 și pct. 4.8).

Excipienți cu efect cunoscut

Myleran conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri vii/vii atenuate

Vaccinarea cu preparate care conțin particule active nu este recomandată în cazul persoanelor imunocompromise (vezi pct. 4.4).

Citostatice

Efectele altor citotoxice producătoare de toxicitate pulmonară pot fi aditive (vezi pct. 4.8).

La copii și adolescenți, s-a raportat că, în cazul utilizării combinației Busulfan-Melfalan (BuMel), administrarea melfalanului la mai puțin de 24 ore de la administrarea ultimei doze orale de busulfan poate influența dezvoltarea reacțiilor toxice.

În cazul pacienților care au primit tratament cu doze crescute de Myleran și ciclofosfamidă, atunci când prima doză de ciclofosfamidă a fost amânată cu mai mult de 24 ore după ultima doză de Myleran, s-a observat o incidență redusă a trombozei venoase hepatice, cât și a altor reacții toxice aflate în relație cu regimul terapeutic.

Fenitoina

Administrarea de fenitoină pacienților care primesc doze crescute de Myleran poate determina o scădere a efectului mieloablativ.

Itraconazol/Fluconazol/Metronidazol

În cazul pacienților care primesc doze crescute de Myleran s-a raportat că asocierea cu itraconazol reduce clearance-ul Myleran cu aproximativ 20%, determinând creșterea corespunzătoare a concentrației plasmatice de Myleran. În cazul administrării concomitente cu metronidazol (în doză de 1200 mg, administrată în prize a câte 400 mg, de trei ori pe zi), concentrațiile plasmatice ale busulfanului cresc cu aproximativ 80% (vezi pct. 4.4). Fluconazol nu are nici un efect asupra clearance-ului Myleran. Consecutiv, dozele crescute de Myleran administrate concomitent cu itraconazol sau metronidazol se asociază cu un risc crescut de toxicitate al Myleran (vezi pct. 4.8).

Paracetamol

Pentru paracetamol s-a descris efectul de scădere a concentrațiilor glutatationului în sânge și țesuturi, ca urmare putând scădea clearance-ul busulfanului când este utilizat în asociere cu acesta.

Deferasirox

A fost observată creșterea expunerii la busulfan în cazul administrării concomitente de busulfan și deferasirox. Mecanismul acestei interacțiuni nu este pe deplin elucidat. Se recomandă monitorizarea regulată a concentrațiilor plasmatice ale busulfanului și, dacă este necesar, ajustarea dozei de busulfan la pacienții care sunt sau au fost tratați recent cu deferasirox.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Myleran poate determina supresia funcției ovariene și amenoree la femei, respectiv supresia spermatogenezei la bărbați. Acesta poate cauza sterilitate la ambele sexe. La femei busulfanul poate cauza insuficiență ovariană severă și persistentă, incluzând lipsa declanșării pubertății după administrarea în doză mare la fetele tinere și la pre-adolescenți. De asemenea, poate cauza infertilitate masculină, azoospermie și atrofie testiculară la pacienții de sex masculin care primesc tratament cu busulfan (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Sarcina

La fel ca pentru toate medicamentele citostatice, trebuie recomandate măsuri adecvate de contracepție atunci când oricare dintre parteneri urmează tratament cu Myleran.

Dacă este posibil, Myleran nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în special în primul trimestru. În orice situație, trebuie ca posibilele beneficii ale tratamentului pentru mamă să depășească riscurile potențiale pentru făt.

S-au consemnat câteva cazuri de anomalii congenitale, nu neapărat datorate busulfanului, iar expunerea în trimestrul al treilea poate fi asociată cu afectarea creșterii intrauterine. Totuși, au existat cazuri de copii care s-au născut aparent normali după expunerea *in utero* la Myleran, chiar și în cursul primului trimestru.

Studiile cu busulfan la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă busulfanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Mamele care urmează tratament cu Myleran nu trebuie să alăpteze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există date relevante privind efectul Myleran asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pentru busulfan nu există o documentație clinică modernă care poate fi folosită ca bază pentru determinarea frecvenței reacțiilor adverse. Reacțiile adverse pot varia ca incidență în funcție de doza primită, dar și atunci când este administrat în asociere cu alte medicamente.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

A fost utilizată următoarea convenție pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse rezultate din utilizarea busulfanului sau a busulfanului în asociere cu alte substanțe terapeutice.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Leucemie secundară determinată de chimioterapia oncologică (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Insuficiență medulară asociată cu doza, manifestată prin leucopenie și în special trombocitopenie
	Rare	Anemie aplastică
Tulburări ale sistemului nervos	Rare	La doze mari: convulsii (vezi pct. 4.4 și 4.5)
	Foarte rare	Miastenia gravis
Tulburări oculare	Rare	Afecțiuni ale cristalinului și cataractă (care pot fi bilaterale), subțierea corneei (raportată după transplantul de măduvă osoasă precedat de tratamentul cu busulfan în doze mari)
Tulburări cardiace	Frecvente	La doze mari: tamponadă cardiacă la pacienții cu talasemie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	La doze mari: sindrom pneumonic idiopatic

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
	Frecvente	Boală pulmonară interstițială, pneumonită interstițială în urma utilizării pe termen lung în doză convențională
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	La doze mari: greață, vărsături, diaree, ulcerații bucale
	Rare	La doză convențională: greață, vărsături, diaree, ulcerații bucale în doză convențională, reacții care pot fi ameliorate prin utilizarea unor doze fracționate. Xerostomie
	Necunoscută	Hipoplazie dentară
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	La doze mari: hiperbilirubinemie, icter, boală hepatică veno-ocluzivă (vezi pct. 4.4 și 4.5) și fibroză biliară cu atrofie și necroză hepatică
	Rare	Icter și funcție hepatică anormală, la doză convențională. Fibroză biliară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Alopecie la doze mari. Hiperpigmentarea tegumentelor (vezi și Tulburări generale și la nivelul locului de administrare)
	Rare	Alopecie la doză convențională, reacții cutanate inclusiv urticarie, eritem polimorf, eritem nodos, porfirie non-acute, erupție cutanată, piele uscată și fragilitatea pielii, cu anhidroză totală, cheiloză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Sindrom Sjögren
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Rare	Leziunile cutanate cauzate de radiații sunt crescute la pacienții care primesc radioterapie la scurt timp după tratamentul cu busulfan în doză mare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	La doze mari: cistită hemoragică în combinație cu ciclofosamidă
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Foarte frecvente	Tulburare ovariană și amenoree cu simptome de menopauză la pacientele în premenopauză, la doze mari; insuficiență ovariană severă și persistentă, inclusiv lipsa pubertății după administrarea la fete tinere și preadolescente, la doze mari. Infertilitate masculină, azoospermie și atrofie testiculară la pacienții de sex masculin tratați cu busulfan
	Mai puțin frecvente	Tulburare ovariană și amenoree cu simptome de menopauză la pacientele în premenopauză, la doză convențională.
	Foarte rare	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	Displazie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări hematologice și limfatice

Anemie aplastică (uneori ireversibilă) a fost raportată rar, de obicei ca urmare a dozelor convenționale pe termen lung, dar și dozelor crescute de Myleran.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Toxicitatea pulmonară apărută după tratamentul fie cu doza crescută, fie cu doza convențională se manifestă tipic prin tuse nespecifică, neproductivă, dispnee și hipoxie cu fiziologie pulmonară anormală.

Alte medicamente citotoxice pot provoca toxicitate pulmonară suplimentară (vezi pct. 4.5). Radioterapia ulterioară poate amplifica afectarea pulmonară subclinică produsă de Myleran. Odată ce s-a instalat toxicitatea pulmonară, prognosticul este negativ în pofida întreruperii tratamentului cu Myleran, și există puține dovezi care să susțină că steroizii pot ajuta. Au fost raportate, de asemenea, osificarea pulmonară și calcificarea distrofică.

Sindromul de pneumonie idiopatică este o pneumonie difuză, non-infecțioasă, care apare de obicei în trei luni de la tratamentul adjuvant cu doze crescute de Myleran, anterior transplantului hematopoietic alogen sau autolog. Hemoragia alveolară difuză poate fi detectată în unele cazuri după lavajul bronșic. Radiografiile toracice sau CT evidențiază infiltrate focale difuze sau non-specifice, iar biopsia arată pneumonită interstițială și afectare alveolară difuză, și uneori, fibroză.

Pneumonita interstițială poate apare în urma utilizării de doze convenționale pe termen lung și poate duce la fibroză pulmonară, de obicei după tratament prelungit pe o perioadă de mai mulți ani. Debutul este în mod obișnuit insidios, dar poate fi și acut. Caracteristicile histologice cuprind modificări atipice la nivelul epiteliului alveolar și bronșiolar și prezența de celule gigante cu nuclei mari hiper cromatici. Patologia pulmonară se poate complica prin suprapunerea unei infecții.

Tulburări hepatobiliare

În general, Myleran nu este considerat a fi un medicament cu hepatotoxicitate semnificativă la doze terapeutice normale. Totuși, o analiză retrospectivă a rapoartelor post mortem asupra pacienților care au primit tratament cu doze scăzute de Myleran pe o perioadă de cel puțin doi ani pentru leucemie mieloidă cronică, au evidențiat aspecte de fibroză centrolobulară sinusoidală.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Hiperpigmentarea apare, în special, la cei cu tenul de culoare mai închisă. Frecvent este mai intensă la nivelul gâtului, trunchiului superior, mameloanelor, abdomenului și pliurilor palmare. Acestea pot apărea și ca parte a unui sindrom clinic (vezi Tulburări generale și la nivelul locului de administrare).

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Studiile efectuate la animale tratate cu Myleran au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

În cazuri foarte rare, a fost raportată recuperarea funcției ovariene la continuarea tratamentului.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Sindrom clinic similar insuficienței glandei medulosuprenale (boala Addison): slăbiciune, oboseală extremă, anorexie, scădere ponderală, greață și vărsături și hiperpigmentare cutanată, dar fără dovezile de laborator ale inhibiției suprarenale; hiperpigmentarea membranelor mucoase sau căderea părului au fost constatate în câteva cazuri, în urma terapiei prelungite cu busulfan. Sindromul s-a remis uneori după întreruperea tratamentului; s-au observat anomalii epiteliale tranzitorii după tratamentul pe termen scurt cu doze mari.

S-au observat multiple modificări histologice și citologice: displazie de col uterin, bronșică, etc. Cele mai multe rapoarte se referă la tratamentul de lungă durată, însă s-au observat anomalii epiteliale tranzitorii după tratamentul pe termen scurt cu doze mari.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Toxicitatea acută limitantă a dozei este supresia medulară.

Efectul principal al supradozajului cronic este depresia medulară și pancitopenia.

Tratament

Nu există un antidot cunoscut. Dializa trebuie luată în considerare în gestionarea unui supradozaj, deoarece există raportată o dializă de succes.

Pe parcursul perioadei de toxicitate hematologică trebuie administrat tratament de susținere.

Întrucât busulfanul este metabolizat prin conjugare cu glutatationul, poate fi luată în considerare administrarea de glutatation.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice și imunomodulatoare: antineoplazice agenți alchilanți: alchil-sulfone, codul ATC: L01AB01

Mecanism de acțiune

Busulfanul (1,4-butanediol dimetansulfonat) este un agent alchilant bifuncțional. Se consideră că legarea lui la ADN joacă un rol în mecanismul său de acțiune, iar derivații bi-guanil au fost izolați, dar link-area încrucișată intercatenară nu a fost demonstrată concludent.

Efectul selectiv unic al busulfanului asupra granulocitopoiezei nu este complet înțeles. Deși nu vindecă, busulfanul este eficient în reducerea masei granulocitare totale, ameliorând simptomatologia bolii și îmbunătățind starea clinică a pacientului. S-a demonstrat că busulfanul este superior iradierii splinei atunci când comparația s-a făcut în funcție de numărul de supraviețuiri și de menținerea concentrației hemoglobinei, și este la fel de eficient în ce privește controlul dimensiunii splinei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea orală medie a busulfanului la adulți este 68%. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a busulfanului au demonstrat a fi dependente de doză în mod linear. În urma administrării unei singure doze orale de 2 mg busulfan, ASC și C_{max} pentru busulfan au fost de 125 ± 17 ng.h/ml, respectiv 28 ± 5 ng.h/ml.

A fost raportată o perioadă de latență între administrarea de busulfan și detectarea sa la nivel plasmatic de până la 2 ore.

Tratamentul cu doze crescute

Medicamentul a fost evaluat, fie utilizând cromatografie cu gaz lichefiat cu detectare prin captură de electroni, fie prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC).

În urma administrării orale de doze mari de busulfan (1 mg/kg la 6 ore, timp de 4 zile), ASC și C_{max} adulți au prezentat variații largi, dar au fost de aproximativ 8260 ng.h/ml (cu valori între 2484 și 21090), respectiv 1047 ng.h/ml (cu valori între 295 și 2558) atunci când au fost măsurate prin HPLC și 6135 ng.h/ml (cu valori între 3978 și 12304), respectiv 1980 ng.h/ml (cu valori între 894 și 3800) atunci când s-a folosit cromatografia cu gaz.

Distribuție

S-a raportat că busulfanul are un volum de distribuție de $0,64 \pm 0,12$ l/kg la adulți.

Myleran administrat în doze crescute, ajunge la nivelul lichidului cefalo-rahidian (LCR), în concentrații comparabile cu cele descoperite la nivel plasmatic, cu un raport LCR : plasmă de 1,3:1. Raportul de distribuție salivă : plasmă pentru busulfan este de 1,1 : 1.

Procentul de busulfan care se leagă reversibil de proteinele plasmatice a fost raportat cu valori variabile, între insignifiant și aproximativ 55%. Legarea ireversibilă a medicamentului de celulele sanguine sau proteinele plasmatice a fost raportată a fi de 47%, respectiv 32%.

Metabolizare

Metabolizarea busulfanului implică o reacție cu glutathionul, care are loc pe calea hepatică și este mediată de către glutathion-S-transferaza.

Metaboliții urinari ai busulfanului au fost identificați ca fiind 3-hidroxisulfolan, tetrahidrotiofen 1-oxid și sulfolan, în cazul pacienților care au primit tratament cu doze crescute de busulfan.

Eliminare

Busulfanul are un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare, între 2,3 și 2,8 ore. Pacienții adulți au demonstrat un clearance al busulfanului de 2,4 până la 2,6 ml/min/kg. Timpul de înjumătățire plasmatică al busulfanului se pare că scade în urma administrării repetate, ceea ce sugerează că Myleran are potențialul de a-și crește singur metabolizarea.

Foarte puțin (1 până la 2%) din busulfan este excretat nemodificat prin urină.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Biodisponibilitatea orală a busulfanului prezintă largi variații între indivizi, în medie 80% în cazul copiilor.

Clearance-ul plasmatic s-a raportat a fi de 2 până la 4 ori mai mare la copii decât la adulți, atunci când s-a administrat 1mg/kg la 6 ore, timp de 4 zile. Dozarea la copii în funcție de suprafața corporală a arătat valori ale ASC și C_{max} similare cu cele observate la adulți. ASC a fost jumătate din cea calculată la adulți, în cazul copiilor cu vârste sub 15 ani și un sfert din cea calculată la adulți, în cazul copiilor cu vârste sub 3 ani.

Busulfanul are un volum de distribuție de $1,15 \pm 0,52$ l/kg la copii.

Atunci când busulfanul se administrează în doze de 1 mg/kg la 6 ore, timp de 4 zile, raportul LCR : plasmă a fost de 1,02 : 1. Totuși, atunci când s-a administrat o doză de 37,5 mg/m² la 6 ore timp de 4 zile, raportul a fost de 1,39 : 1.

Pacienții obezi

S-a raportat că obezitatea crește clearance-ul busulfanului. La persoanele obeze trebuie luată în considerare dozarea în funcție de suprafața corporală sau ajustarea greutateii corporale ideale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogeneză, mutageneză

S-a demonstrat că Myleran este mutagen pe diverse sisteme experimentale, inclusiv bacterii (test Ames, Salmonella), fungi, Drosophila și culturi din celule limfomatoase de șoarece.

Studiile citogenetice efectuate *in vivo* la rozătoare, au arătat o incidență crescută a aberațiilor cromozomiale atât la celulele germinative, cât și la cele somatice, după tratamentul cu Myleran. Dovezile referitoare la potențialul carcinogen al busulfanului la animale sunt limitate.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Există dovezi din studiile efectuate la animale, că Myleran determină anomalii ale fătului și reacții adverse asupra lui, inclusiv defecte ale sistemului musculo – scheletal, reducerea greutateii și înălțimii, afectarea dezvoltării gonadelor și afectarea fertilității.

Myleran afectează spermatogeneza la animalele de experiență. Studii limitate efectuate la femele, indică un efect marcat și ireversibil al Myleran asupra fertilității, prin depleție ovocitară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză anhidră
Amidon pregelatinizat
Stearat de magneziu
Opadry White OY-S-7322: hipromeloză, dioxid de titan (E 171) și triacetină

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalaj original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, a 25 comprimate filmate.

Cutie cu un flacon din sticlă brună, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, a 100 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manevrarea în siguranță a comprimatelor filmate de Myleran

Comprimatele filmate nu trebuie împărțite; dacă învelișul exterior este intact nu există riscuri în manevrarea comprimatelor filmate de Myleran.

Persoanele care folosesc aceste comprimate filmate trebuie să urmeze instrucțiunile de utilizare ale medicamentelor citotoxice, conform recomandărilor locale și/sau reglementărilor în vigoare.

Eliminarea

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus Dublin 24, Irlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

546/2008/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: - Februarie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.