

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. **Търговско име на лекарствения продукт**  
MYLERAN™

2. **Количествен и качествен състав**

Всяка таблетка съдържа 2 mg от лекарственото вещество busulfan.

За помощните вещества виж т.6.1. Списък на помощните вещества и техните количества.

3. **Лекарствена форма**

Филмирани таблетки.

Таблетките MYLERAN от 2 mg са бели, биконвексни, кръгли, с филмово покритие и надпис "GX EF3" от едната страна и "M" от другата.

4. **Клинични данни**

4.1. **Показания**

MYLERAN е показан за употреба при палиативно лечение в хроничната фаза на хроничната гранулоцитна левкемия.

MYLERAN е ефективен в постигането на продължителна ремисия при *polycythaemia vera*, особено в случай със значителна тромбоцитоза.

MYLERAN се прилага в отделни случаи при есенциална тромбоцитемия и миелофиброза.

MYLERAN се прилага в кондициониращ режим преди стволотова клетъчна трансплантация при пациенти, при които се счита, че комбинацията от висока доза MYLERAN и cyclophosphamide е най-добрият възможен избор.

4.2. **Дозировка и начин на употреба**

MYLERAN таблетки обикновено се използва в кратки или продължителни курсове на лечение. Дозата се определя индивидуално при системен контрол на хематологичните и клиничните показатели. Ако е необходима дневна доза, по-малка от тази на таблетките, се препоръчва, между два приема да има дни без прием. Таблетките не трябва да се делят (виж.6.6. Препоръки при употреба).

При пациенти с наднормено тегло трябва да се определи дозировка, базирана на телесната повърхност или идеалното телесното тегло (виж 5.2. Фармакокинетични свойства).

Подробни данни за схеми на лечение могат да се открият в специализираната литература.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-12381/15-01-06

689/31.01.06



## Хронична гранулоцитна левкемия

### **Индукция при възрастни:**

Лечението започва обикновено веднага след поставяне на диагнозата.

Дозата е 0,06 mg /kg /24 h, при първоначална максимална дневна доза от 4 mg, която може да се даде също и като единична доза.

Отговорът към лечението е индивидуален, като при малка част от пациентите може да се наблюдава костномозъчна свръхчувствителност към продукта (вж. 4.4. Специални противопоказания и специални предпазни мерки при употреба).

Кръвната картина трябва да се изследва поне веднъж седмично по време на фаза на индукция, като е препоръчително стойностите да се нанасят на полулогаритмична милиметрова хартия.

Дозата може да се увеличи само при липса на отговор след триседмична терапия.

Лечението трябва да продължи, докато общия брой на левкоцитите спадне между  $15$  и  $25 \times 10^9/l$  (обикновено за 12 до 20 седмици). След това лечението може да се прекрати. Възможно е да се наблюдава допълнително спадане на левкоцитния брой през следващите две седмици.

Продължаването на лечението с дози за индукция след този момент или след спадане на тромбоцитния брой под  $100 \times 10^9/l$  може да доведе до значителен риск от продължителна, а дори и до необратима костномозъчна аплазия.

### **Поддържаща дозировка при възрастни:**

Може да се постигне контрол на левкемията за продължителен период и без по-нататъшно приемане на MYLERAN; допълнителни курсове се предприемат, когато левкоцитния брой нарасне над  $50 \times 10^9/l$  или при възобновяване на симптоматиката.

Някои клиницисти предпочитат продължителната поддържаща терапия. Този вид лечение е подходящ, когато периодът на ремисиите след спиране на лечението е много кратък.

Целта е да се поддържа левкоцитния брой от  $10$  до  $15 \times 10^9/l$ , като трябва да се изследва кръвната картина поне веднъж на четири седмици. Обичайната поддържаща доза е 0,5 до 2 mg дневно, но индивидуалните нужди на пациента могат да бъдат значително по-малки. Поддържащата доза също може да бъде подходящо подбрана, като се намали броят на дните в една седмица, в които се приема лекарството.

Забележка: MYLERAN трябва да се прилага в по-ниски дозировки, ако се приема едновременно с други цитотоксични медикаменти (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия и 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

### **Деца:**

Хроничната гранулоцитна левкемия е рядка в детската възраст.

Busulfan може да бъде използван при лечение на болни, носители на "Филадельфийската хромозома" (Ph' положителни болни), но Ph' негативният ювенилен вариант не показва добър отговор на това лечение.



### **Polycythaemia vera**

Обичайната доза е от 4 до 6 mg дневно в продължение на 4 до 6 седмици, с внимателно проследяване на кръвната картина и особено на тромбоцитния брой.

По-нататъшни курсове се прилагат само при наличие на рецидив. Като алтернатива може да се приложи и поддържаща терапия с половината от индукционната доза.

Ако полицитемията се лекува предимно с кръвопускания, то тогава MYLERAN може да се използва в кратки курсове предимно за контролиране на тромбоцитния брой.

### **Миелофиброза**

Обичайната начална доза е 2 до 4 mg дневно.

В тези случаи се налага изключително прецизен контрол на хематологичните показатели, тъй като костният мозък при това заболяване е много чувствителен.

### **Есенциална тромбоцитемия**

Обичайната доза е 2 до 4 mg дневно.

Лечението трябва да се спре, ако общият брой на левкоцитите спадне под  $5 \times 10^9/l$  или пък броят на тромбоцитите спадне под  $500 \times 10^9/l$ .

### **Кондициониращ режим преди стволорова клетъчна трансплантация**

#### **Възрастни**

Препоръчителната доза MYLERAN при възрастни пациенти е 1 mg/kg през 6 часа за 4 дни, като се започне седем дни преди трансплантацията. 60 mg/kg на ден cyclophosphamide в продължение на два дни се дават 24 часа след последната доза MYLERAN (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

#### **Деца под 18 години**

Препоръчителната доза MYLERAN при деца е в рамките на 480 до 600 mg/m<sup>2</sup> (виж 5.2. Фармакокинетични свойства). Дозата на cyclophosphamide е същата като при възрастни.

#### **4.3. Противопоказания**

MYLERAN не трябва да се прилага при пациенти с установена резистентност на заболяването към busulfan.

MYLERAN също така не трябва да се прилага и при пациенти, които при предишни приемания на лекарството са показали реакции на свръхчувствителност към busulfan или някоя от останалите съставки на продукта.

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба** **MYLERAN Е ЦИТОСТАТИЧЕН ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ. ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА**



## САМО В СЪОТВЕТСТВИЕ С ПРЕДПИСАНИЯТА НА ЛЕКАРИ, КОИТО ИМАТ ОПИТ В ИЗПОЛЗВАНЕТО НА ТАКИВА ЛЕКАРСТВА.

Възможно е имунизация с живи ваксини да причини инфекция при имунокомпрометирани пациенти. По тази причина не се препоръчват имунизации с живи ваксини.

MYLERAN трябва да бъде спрян при прояви на токсичност от страна на белия дроб (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

MYLERAN не трябва да се назначава едновременно или непосредствено след лъчелечение.

MYLERAN е неефективен при проявена бластна трансформация.

Ако се налага обща анестезия при болни с вероятна белодробна токсичност, то концентрацията на кислорода в инхалаторната упойваща смес трябва да се поддържа в максимално допустимите долни граници. Да се обърне особено внимание върху постоперативната реанимация.

При болните с хронична гранулоцитна левкемия не са редки хиперурикемията и хиперурикозурията. Те трябва да се коригират преди започване на лечение с MYLERAN. По време на лечението трябва да се прилага адекватна профилактика на хиперурикемията и възможната хиперурикемична нефропатия. Необходимо е адекватно хидратиране на болните и приложението на алопуринол.

### Лечение с конвенционални дози

Пациенти, които са на комбинирано лечение с itraconazole или metronidazole и MYLERAN трябва стриктно да се следят за възможни токсични прояви, причинени от busulfan. При комбинирана терапия с тези лекарства се препоръчва седмично проследяване на кръвната картина (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

### Лечение с високи дози MYLERAN

При назначени по-високи дози MYLERAN, профилактично трябва да се назначи антиконвулсивна терапия. Препоръчва се приложение на benzodiazepine, вместо phenytoin (вж. 4.5. Лекарствени и други взаимодействия и 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Има данни, че едновременното прилагане на itraconazole или metronidazole с високи дози MYLERAN е свързано с повишен риск за токсичност, причинена от busulfan. Комбинирана терапия с metronidazole и високи дози MYLERAN не се препоръчва. Необходимо е предпазливост от страна на лекарите при едновременно назначаване на itraconazole с високи дози MYLERAN, като това трябва да се базира на преценка за риска и ползата от лечението.

При пациенти, на които са прилагани високи дози MYLERAN и cyclophosphamide, в случаите при които първата доза cyclophosphamide е отложена с повече от 24 часа след последната доза busulfan, е установено намаляване на честотата на поява на чернодробно венооклузивно заболяване и на други токсичности, свързани със схемата.

### Мониторинг

Необходимо е внимателно да се наблюдават хематологичните показатели по време на цялото лечение, за да не се допусне развитието на тежка миелосупресия и необратима костномозъчна аплазия (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).



## Безопасна работа с таблетките MYLERAN

Виж 6.6. Препоръки при употреба

### Мутагенност

Съобщават се различни хромозомни аберации, установени при пациенти, лекувани с busulfan.

### Канцерогенност

Въз основа на краткосрочни тестове MYLERAN е класифициран като потенциално канцерогенен от Агенцията за ракови изследвания (IARC).

СЗО стига до заключението, че съществува причинно-следствена връзка между приема на MYLERAN и заболяемостта от рак.

При пациенти на продължително лечение с MYLERAN се установява широко разпространена епителна дисплазия, като някои от промените наподобяват преканцерозни лезии.

Съобщава се за възникване на различни малигнени тумори при пациенти, лекувани с MYLERAN.

Все повече нараства броят на доказателствата, че MYLERAN, както и другите алкилиращи агенти са левкемогенни. В контролирано проспективно проучване в продължение на 2 години MYLERAN е приеман като адювантна терапия на хирургичното лечение при белодробен карцином. Продължителното проследяване показва повишена честота на поява на остра левкемия в сравнение с плацебо - групата. Честотата на солидните тумори обаче не е увеличена.

Въпреки че острата левкемия може да бъде стадий от развитието на polycythaemia vera, продължителното лечение с алкилиращи агенти може да повиши честотата на появата ѝ.

Много внимателно трябва да се прецизира употребата на MYLERAN за лечение на polycythaemia vera и есенциална тромбоцитемия предвид канцерогенния потенциал на лекарството. Употребата на MYLERAN при тези индикации трябва да се избягва при млади или асимптоматични пациенти. Ако се прецени, че лечението е наложително, продължителността му трябва да е възможно най-кратка.

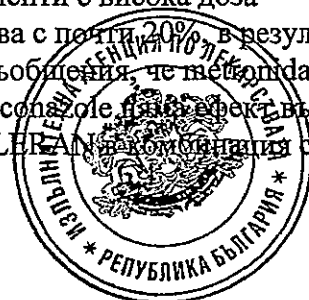
## 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При имунокомпрометирани пациенти не се препоръчват имунизации с живи ваксини (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

При комбинация с други цитостатици, които могат да доведат до белодробна токсичност, е възможен адитивен ефект (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Приложението на phenytoin при пациенти, приемащи високи дози MYLERAN може да намали миелоаблативния ефект.

Има съобщения, че при комбинирано лечение на пациенти с висока доза MYLERAN и itraconazole клирънсът на MYLERAN намалява с почти 20% в резултат на което се повишават плазмените нива на MYLERAN. Има съобщения, че metronidazole повишава плазмените нива на MYLERAN с почти 80%. Fluconazole няма ефект върху клирънса на MYLERAN. Следователно, високата доза MYLERAN в комбинация с



itraconazole или metronidazole е свързана с повишен риск за токсичност, причинена от MYLERAN (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

При пациенти, на които са прилагани високи дози MYLERAN и cyclophosphamide, в случаите при които първата доза cyclophosphamide е отложена с повече от 24 часа след последната доза busulfan, е установено намаляване на честотата на поява на чернодробно венооклузивно заболяване и на други токсичности, свързани със схемата.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Бременност

Както при всяка цитотоксична химиотерапия е необходимо да се вземат контрацептивни мерки, независимо от това кой от партньорите приема MYLERAN.

Използването на MYLERAN трябва да се избягва винаги, когато е възможно, при бременни, особено през първия триместър. Във всеки отделен случай трябва да се преценят внимателно очакваната полза за майката и възможните рискове за плода.

Съобщавани са малко случаи на вродени малформации. Не е категорично доказано, че те се дължат на busulfan. Лечение на майката по време на третия триместър от бременността може да доведе до нарушено интраутеринно развитие. Съществуват и редица съобщения за раждането на напълно нормални деца дори при експониране на плода с MYLERAN *in utero* през първия триместър от бременността.

Резултатите от проучвания при животни, третирани с busulfan, показват репродуктивна токсичност (виж 5.3. Предклинични данни за безопасност). Не е проучван потенциалният риск при хора.

##### Кърмене

Няма данни дали MYLERAN или неговите метаболити се отделят в майчиното мляко. Майките, които приемат MYLERAN, не трябва да кърмят децата си.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Няма данни за ефекти на MYLERAN върху способността за шофиране и работата с машини. От фармакологията на лекарствения продукт не могат да се предвидят подобни ефекти.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

За този продукт не е налице съвременна клинична документация в подкрепа на определяне честотата на нежеланите реакции. Нежеланите реакции може да варират по честота в зависимост от приетата доза или ако продуктът се приема в комбинация с други лекарствени продукти.

Нежеланите реакции се класифицират в зависимост от честотата по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ), не чести ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  и  $<1/1000$ ) и много редки ( $<1/10000$ ).

**Доброкачествени, злокачествени и неуточнени неоплазми (включително кисти и полипи)**



**Чести:** Вторична остра левкемия (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

#### **Реакции от страна на кръвоносната и лимфната система**

**Много чести:** Дозозависимо потискане на костномозъчната функция, проявяващо се като левкопения и особено като тромбоцитопения.

**Редки:** Апластична анемия.

Апластична анемия (понякога необратима) е докладвана рядко, обикновено след продължителен прием на конвенционални дози, както и при високи дози busulfan.

#### **Реакции от страна на нервната система**

**Редки:** Гърчове при прием на високи дози (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

**Много редки:** Миастения гравис.

#### **Реакции от страна на очите:**

**Редки:** Промени в лещата и катаракта, които понякога могат да бъдат двустранни; изтъняване на роговицата след костномозъчна трансплантация, предшествана от прием на високи дози busulfan.

#### **Реакции от страна на сърдечносъдовата система**

**Чести:** Сърдечна тампонада при пациенти с таласемия, приемащи високи дози busulfan.

#### **Реакции от страна на дихателната система, гръдния кош и медиастинума**

**Много чести:** Синдром на идиопатична пневмония след прием на високи дози.

**Чести:** Интерстициален пневмонит след продължителен прием на конвенционални терапевтични дози.

Белодробна токсичност след прилагане на високи или конвенционални дози типично се представя с непродуктивна кашлица, диспнея и хипоксия с данни за абнормна белодробна физиология. Приемът на други цитостатици може допълнително да доведе до белодробна токсичност (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). Възможно е последващата лъчетерапия да засили проявите на субклинично протичащото белодробно увреждане, предизвикано от busulfan. При установена вече белодробна токсичност на busulfan, прогнозата е лоша въпреки спирането на лекарството и няма убедителни доказателства, че приложението на кортикостероиди ще има благоприятен ефект.

Синдромът на идиопатична пневмония представлява дифузна неинфекциозна пневмония, която обикновено настъпва след тримесечно приложение на високи дози busulfan за кондициониращ режим преди аlogenна или автоложна стволово клетъчна трансплантация. Дифузна алвеоларна хеморагия може да се наблюдава в някои случаи след бронхолаваж. Рентгенова снимка на гръдния кош или изследване с компютърна томография показва интерстициален пневмонит, дифузно алвеоларно увреждане, а понякога и фиброза.

Интерстициален пневмонит може да настъпи след лечение с конвенционални дози,



което води до пулмонарна фиброза. Това обикновено настъпва след продължително лечение в продължение на няколко години. Началото на увреждането обикновено е скрито, но може да има и остри форми. Хистологичните промени включват атипични изменения в алвеоларния и бронхиалния епител и наличие на гигантски клетки с големи хиперхромни ядра. Белодробната патология може да се усложни допълнително и с други инфекции. Съобщава се също така и за осификации и дистрофични калцификати в белия дроб.

### **Реакции от страна на гастроинтестиналния тракт**

**Много чести:** Гастроинтестинални реакции като гадене и повръщане, диария и улцерация в устната кухина при високи дози.

**Редки:** Гастроинтестинални реакции като гадене и повръщане, диария и улцерация в устата при прием на конвенционални терапевтични дози, които могат да бъдат ограничени чрез разпределяне на дозата в няколко приема.

### **Реакции от страна на чернодробно-жлъчната система**

**Много чести:** Хипербилирубинемия, жълтеница, чернодробна венооклузивна болест (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия) и центрилобуларна синусоидална фиброза с хепатоцелуларна атрофия и некроза при приложение на високи дози busulfan.

**Редки:** Холестатична жълтеница и нарушения на чернодробната функция при обичайни терапевтични дози. Центрилобуларна синусоидална фиброза.

Счита се, че busulfan не е хепатотоксичен при прием на обичайни терапевтични дози. Ретроспективните проучвания на доклади от аутопсии при пациенти, лекувани с ниски дози busulfan в продължение поне на две години по повод хронична гранулоцитна левкемия, показват наличие на центрилобуларна синусоидална фиброза.

### **Реакции от страна на кожата и подкожната тъкан:**

**Чести:** Алопеция при високи дози.

Хиперпигментация (виж също “Реакции от страна на целия организъм”).

**Редки:** Алопеция при прием на конвенционални терапевтични дози, кожни реакции включително уртикария, erythema multiformae, erythema nodosum, porphyria cutanea tarda, обрив, подобен на този, предизвикан от алопуринол, прекомерна сухота и крехкост на кожата с пълна анхидроза, сухота на устната лигавица и хейлоза. Съобщава се също така и за синдром на Sjogren. Значително изразена кожна реакция при облъчване се наблюдава при пациенти на лъчетерапия скоро след прилагане на висока доза busulfan.

Хиперпигментация се наблюдава особено при пациенти с по-тъмна кожа. Най-изразени са хиперпигментациите врата, горната част на трупа, мамилите, горсма и палмарните гънки. Тя може да бъде и част от клиничен синдром (виж също “Реакции от страна на целия организъм”).





### **Реакции от страна на отделителната система**

**Чести:** Хеморагичен цистит при приложение на високи дози в комбинация с cyclophosphamide.

### **Реакции от страна на половата система и гърдите**

**Много чести:** Потискане функцията на яйчниците и аменорея със симптоми на менопауза при пре-менопаузални пациентки при прием на високи дози; тежка и персистираща недостатъчност на яйчниковата функция, включително невъзможност за достигане на пубертет след приложение на високи дози при малки и предпубертетни момичета. Стерилитет, азооспермия и атрофия на тестисите при мъже, приемащи busulfan.

**Не чести:** Потискане функцията на яйчниците и аменорея със симптоми на менопауза при пре-менопаузални пациентки при прием на обичайни терапевтични дози. В много редки случаи се съобщава за възстановяване функцията на яйчниците при продължаващо лечение.

**Много редки:** Гинекомастия.

Резултатите от проучвания при животни, третирани с busulfan показват репродуктивна токсичност (виж 5.3. Предклинични данни за безопасност).

### **Реакции от страна на целия организъм**

**Много редки:** Клиничен синдром<sup>#</sup> (слабост, тежка умора, анорексия, загуба на тегло, гадене и повръщане и хиперпигментация на кожата), наподобяващ надбъбречна недостатъчност (болест на Addison), но без биохимични данни за надбъбречна супресия, хиперпигментация на лигавиците или косопад (виж “Ефекти върху кожата и подкожната тъкан”)

**Редки:** Широко разпространена дисплазия на епитела.

<sup>#</sup> Наблюдаван в малко на брой случаи след продължително лечение с busulfan. Понякога синдромът отзвучава след спиране на лечението с busulfan.

При пациенти, лекувани с busulfan са наблюдавани много хистологични и цитологични промени, включително широко разпространена дисплазия, засягаща епитела на маточната шийка, бронхиалния епител и други епителни тъкани. В повечето случаи тези промени се установяват при продължително лечение, но преходни епителни отклонения се съобщават и след краткотрайни курсове с високи дози.

## **4.9. Предозиране**

### **Симптоми и белези:**

Острата дозозависима токсичност на MYLERAN при хора се проявява с миелосупресия.

Основни прояви на хроничното предозиране са потискане на костно-мозъчната функция и панцитопения.



## Лечение:

Не са известни антидоти. В случай на предозиране е уместно провеждане на диализа. Докладвана е успешна диализа на busulfan при един пациент.

В периода на костномозъчна супресия трябва да се прилага подходящо поддържащо лечение.

## 5. Фармакологични данни

АТС код: L01AB01

### 5.1. Фармакодинамични свойства

#### Механизъм на действие

Busulfan (1,4-бутандиолдиметансулфонат) е бифункционален алкилиращ агент. Предполага се, че начинът му на действие е чрез свързване с ДНК. Изолирани са дигуанилови производни, но не е доказано кръстосано свързване между отделните полинуклеотидни вериги.

Причината за уникалния селективен ефект на busulfan върху гранулоцитопоезата не е изяснена напълно. Макар и да не води до пълно излекуване MYLERAN е високоефективен по отношение редукцията на общия брой гранулоцити, отслабване интензивността на симптомите на заболяването и подобряване състоянието на болния. В сравнение с облъчването на слезката MYLERAN е демонстрирал превъзходство, оценено чрез преживяемостта на пациентите и поддържането на хемоглобиновите нива, както и съпоставима ефикасност в контролирането на спленалния размер.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

#### Резорбция

Бионаличността на busulfan след перорален прием показва големи интраиндивидуални разлики, в обхват от 47% до 103% (средно 68%) при възрастни.

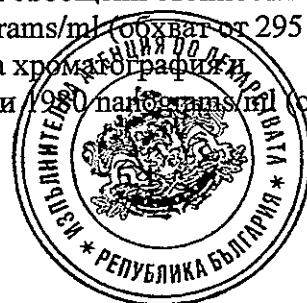
Площта под кривата (AUC) и пиковата плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на busulfan показва линейна зависимост от дозата. След перорален прием на единична доза от 2mg MYLERAN, AUC и  $C_{max}$  на MYLERAN са били съответно  $125 \pm 17$  nanograms.h/ml и  $28 \pm 5$  nanograms/ml.

Данните показват, че времето между приема на MYLERAN и появата му в плазмата е до 2 часа.

#### Лечение с високи дози MYLERAN

Лекарственият продукт е изследван чрез метода на газ-течна хроматография с отчитане на електронното захващане или чрез високоефективна течна хроматография (HPLC).

След перорален прием при възрастни на високи дози MYLERAN (1 mg/kg през 6 часа за 4 дни), AUC и  $C_{max}$  са много непостоянни, но са били съобщени стойности от 8260 nanograms.h/ml (обхват от 2484 до 21090) и 1047 nanograms/ml (обхват от 295 до 2558) при използване на метода на високоефективната течна хроматография, респективно 6135 nanograms.h/ml (обхват от 3978 до 12304) и 1090 nanograms/ml (обхват от 894 до 3800) при използване на газова хроматография.



## Разпределение

Обемът на разпределение на busulfan при възрастни е  $0.64 \pm 0.12$  L/kg

При прием на високи дози, busulfan се открива и в церебро-спиналната течност в концентрации, сравними с тези в плазмата, със средно съотношение на концентрациите ликвор:плазма 1.3:1. Съотношението на концентрацията в слюнката към плазмената концентрация е 1.1 към 1.

Процентът на обратимо свързване на busulfan с плазмените протеини в различните съобщения варира от незначително до около 55 %. Установено е, че необратимото му свързване с кръвните клетки и плазмените протеини е съответно 47 % и 32 %.

## Метаболизъм

Метаболизмът на busulfan включва взаимодействие с глутатион в черния дроб, което се медира от глутатион-S-трансфераза.

В урината се откриват метаболити на busulfan, като 3-hydroxysulpholane, tetrahydrothiophene 1-oxide или sulpholane, при пациенти, приемали висока доза busulfan.

## Екскреция

Busulfan има незначителен полуживот на елиминиране от 2.3 до 2.8 часа. Клирънсът на busulfan при възрастни е от 2.4 до 2.6 ml/min/kg. Данните показват, че полуживотът на елиминиране намалява след повторна доза, което предполага, че busulfan потенциално засилва своя собствен метаболизъм.

В урината се екскретира съвсем малка част от приетия busulfan в непроменена форма (1-2%).

## Специални групи пациенти

### Деца

Бионаличността на busulfan след перорален прием при деца показва големи интраиндивидуални разлики в обхват от 22% до 120% (средно 80%).

Има данни, че плазменният клирънс е от 2 до 4 пъти по-висок при деца в сравнение с възрастни при прием на доза от 1 mg/kg през 6 часа в продължение на 4 дни. Дозирването при деца в съответствие с телесната повърхност показва стойности на AUC и  $C_{max}$  подобни на тези при възрастни. При деца под 15 години площта под кривата е на половина от тази при възрастни, а при деца под 3 години е една четвърт от площта при възрастни.

Обемът на разпределение на busulfan при деца е  $1.15 \pm 0.52$  L/kg.

При прием на busulfan в доза 1 mg/kg през 6 часа за 4 дни съотношението цереброспинална течност : плазма е 1.02:1. При прием на доза от 37.5 mg/m<sup>2</sup> през 6 часа за 4 дни съотношението е 1.39:1.

## Пациенти с наднормено тегло

Има данни, че наднорменото тегло води до повишаване на клирънса на busulfan. При пациенти с наднормено тегло трябва да се обсъди дозировка, базирана на телесната повърхност или според идеалното телесно тегло.



### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### Мутагенност:

Busulfan е показал мутагенен ефект върху няколко тест-системи, включващи бактерии (Ames Salmonella тест), гъбички, дрозофила и култивирани миши лимфомни клетки.

Цитогенетичните изследвания *in vivo* върху гризачи са показали повишена честота на хромозомните аберации както в герминативните, така и в соматичните клетки след лечение с busulfan.

#### Канцерогенност:

Резултатите от предклиничните изпитвания не предоставят достатъчно доказателства за канцерогенен потенциал на busulfan (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

#### Тератогенност:

Резултатите от изследвания върху животни доказват, че busulfan води до малформации на плода и нежелани ефекти върху потомството, включително дефекти на опорно-двигателната система, намалено телесно тегло, нарушено развитие на гонадите и ефекти върху фертилитета.

#### Фертилитет

Busulfan повлиява сперматогенезата на опитните животни. Данните от проучвания с busulfan при женски животни са ограничени, но показват отчетлив и необратим ефект върху фертилитета чрез намаляване броя на незрелите яйцеклетки.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощни вещества	Количество mg/tab	Референтни стандарт
Tablet core (сърцевина на таблетката):		
Anhydrous lactose (лактозен анхидрид)	92.50	PhEur
Pregelatinised starch (прежелатиново нишесте)	5.00	PhEur
Magnesium stearate (магнезиев стеарат)	0.50	PhEur
Purified Water (дестилирана вода)		PhEur
Opadry OY-S-7322 White - film coating (филмово покритие):		
Hypromellose (хипромелоза)	1.54	PhEur
Titanium dioxide (титаниев диоксид)	0.74	PhEur
Triacetin (триацетин)	0.23	USP

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.



**6.3. Срок на годност**

36 месеца.

**6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

**6.5. Данни за опаковката**

Първичната опаковка е бутилка от тъмно матово стъкло с капачка, защитена от отваряне от деца. Вторичната опаковка е картонена кутия.

Една опаковка съдържа 25 таблетки или 100 таблетки.

**6.6. Препоръки при употреба**

**Безопасна работа с таблетки busulfan:**

При запазено покритие на таблетките е безопасно да се работи с тях. Целостта на таблетките да не се нарушава.

Да се спазват препоръките за работа с цитостатици.

**Унищожаване на излишните таблетки:**

Останалите след лечението таблетки busulfan трябва да се унищожават в съответствие с местните разпоредби за унищожаване на високотоксични опасни вещества.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Glaxo Group Ltd.  
Greenford road  
Greenford, Middlesex UB6 0NN  
United Kingdom

**8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

20000508

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

29/03/1994

**10. Дата на (частична) актуализация на текста**

Ноември 2004 г.

(GSK issue №12, date: 02 July 2004)

