

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Myleran 2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg busulfanu.

Pomocná látka se známým účinkem: 92,5 mg laktózy v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé kulaté bikonvexní potahované tablety, označené na jedné straně kódem GX EF3, na druhé straně kódem M.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravná léčba před transplantací krvetvorných progenitorových buněk

Myleran je indikován k přípravné léčbě před transplantací krvetvorných progenitorových buněk u pacientů, u kterých je léčba vysokými dávkami přípravku Myleran v kombinaci s cyklofosfamidem považována za nejlepší dostupnou možnost.

Chronická myeloidní leukemie

Myleran je indikován k paliativní léčbě chronické fáze myeloidní leukemie.

Polycythaemia vera

Myleran je v této indikaci účinný k navození dlouhodobé remise, a to zvláště v případech s výraznou trombocytózou.

Primární trombocytémie a myelofibróza

Myleran může být indikován ve vybraných případech primární trombocytémie a myelofibrózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Myleran je podáván v cyklech nebo kontinuálně. Obvykle se dávkování upravuje podle individuálních potřeb pacienta vyplývajících z klinického obrazu a výsledků

hematologických kontrol. Vyžaduje-li léčba pacienta nižší dávky přípravku Myleran než je průměrná denní dávka, léčba se jeden nebo více dnů vynechá.

Tablety se nesmí dělit (viz bod 6.6).

Příprava před transplantací krvetvorných progenitorových buněk

Je-li busulfan užíván jako přípravná léčba před transplantací krvetvorných progenitorových buněk, je doporučeno monitorování hladiny léku.

Dospělí

Doporučená dávka busulfanu u dospělých pacientů je 1 mg/kg každých 6 hodin, léčba trvá 4 dny a zahajuje se 7 dní před transplantací. Cyklofosfamid se podává v dávce 60 mg/kg/den, léčba se zahajuje 24 hodin po poslední dávce busulfanu a obvykle trvá dva dny (viz body 4.4 a 4.5).

Pediatrická populace

Busulfan lze podávat podle místních protokolů od 30 mg/m² až do maximální dávky 37,5 mg/m² každých 6 hodin, léčba trvá 4 dny a zahajuje se 7 dní před transplantací (viz bod 5.2). Dávkování cyklofosfamidu je stejné, jako u dospělých pacientů.

Chronická myeloidní leukemie

Indukce u dospělých

Léčba se obvykle zahajuje okamžitě po stanovení diagnózy uvedeného onemocnění.

Používá se dávkování 0,06 mg/kg/den, přičemž počáteční denní maximum je 4 mg, jež lze podat v jediné dávce.

Reakce na přípravek Myleran mohou být individuálně velmi rozdílné a u malého procenta pacientů může být kostní dřeň velmi citlivá (viz bod 4.4).

Během indukční fáze je nutné nejméně jednou týdně kontrolovat krevní obraz a výsledky zaznamenávat do semilogaritmického grafu.

Pouze v případě nedostatečné odpovědi lze dávku po 3 týdnech zvýšit.

V léčbě je třeba pokračovat tak dlouho, dokud celkový počet leukocytů neklesne na hodnotu 15 až 25x10⁹/l (běžně po 12 až 20 týdnech). Poté je nutné léčbu přerušit. V následujících 2 týdnech může dojít k dalšímu snížení počtu leukocytů. Klesne-li hodnota trombocytů pod 100x10⁹/l, další pokračování indukční léčby je spojeno s rizikem ireverzibilního poškození kostní dřeně ve smyslu aplazie.

Udržovací léčba u dospělých

Dlouhodobé kontroly leukemie může být dosaženo bez další léčby přípravkem Myleran.

Další dávky se obvykle podávají po zvýšení počtu leukocytů na 50x10⁹/l nebo při znovuoobjevení se symptomů.

Někteří lékaři dávají v klinické praxi přednost kontinuální udržovací terapii. Nepřetržitá léčba je praktičtější v případech, kdy je remise bez udržovací léčby krátká.

Cílem je udržet počet leukocytů v rozmezí 10 až $15 \times 10^9/l$. Krevní obraz je nutné vyšetřovat alespoň každé čtyři týdny. Obvyklá udržovací dávka je 0,5 až 2 mg/den, pro některé pacienty jsou dostatečné i nižší dávky. Udržovací dávku lze upravit také snížením počtu léčebných dnů v týdnu. Vyžaduje-li léčba pacienta nižší dávky přípravku Myleran než je průměrná denní dávka, vynechá se jeden nebo více léčebných dnů.

Poznámka: při současném podávání jiných cytotoxických léčiv mají být podány nižší dávky přípravku Myleran.

Pediatrická populace

Chronická myeloidní leukemie se v této věkové skupině vyskytuje velmi vzácně.

Myleran lze použít k léčbě onemocnění s tzv. pozitivním filadelfským chromozomem (Ph-pozitivní). Ph-negativní juvenilní varianta na léčbu tímto přípravkem příliš nereaguje.

Polycythaemia vera

Obvyklá dávka 4 až 6 mg denně je podávána po dobu 4 až 6 týdnů, přičemž se pečlivě vyšetřuje krevní obraz, zvláště počet trombocytů.

V případě relapsu se opakuje další cyklus léčby. Alternativně může být prováděna udržovací léčba při podávání přibližně poloviční počáteční dávky.

Je-li polycytemie léčena převážně venesekcí, lze využívat krátké kúry přípravkem Myleran pouze ke kontrole počtu trombocytů.

Myelofibróza

Obvyklá počáteční dávka se pohybuje v rozmezí od 2 do 4 mg denně.

Léčbu musí provázet velmi pečlivé monitorování krevního obrazu, aby mohla být včas přerušena, neboť jinak hrozí nebezpečí těžkého útlumu kostní dřeně.

Esenciální trombocytémie

Obvyklá dávka je 2 až 4 mg denně.

V případě poklesu celkového počtu leukocytů pod hranici $5 \times 10^9/l$ nebo počtu trombocytů pod $500 \times 10^9/l$ je nutné léčbu přerušit.

Obézní pacienti

U obézních pacientů má být zváženo dávkování v závislosti na velikosti plochy povrchu těla nebo v závislosti na ideální tělesné hmotnosti.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Myleran se nesmí používat u pacientů, jejichž onemocnění je rezistentní na busulfan.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myleran je účinná cytotoxická látka, určená k použití pouze pod dohledem lékaře hematologa.

Při vzniku toxického poškození plic je nutné přípravek Myleran vysadit (viz bod 4.8).

Nedoporučuje se aplikovat přípravek Myleran současně s radioterapií nebo brzy po ní.

Při vzniku blastické transformace není přípravek Myleran účinný.

V případech, kdy pacienti s možným toxickým poškozením plic potřebují anestezii, je nutné udržovat koncentrace vdechovaného kyslíku na nejnižší možné hodnotě neohrožující pacienta a maximální pozornost je třeba věnovat pooperační péči o respiraci.

U pacientů s chronickou myeloidní leukémií nejsou nijak vzácné případy hyperurikémie a hyperurikosurie. Před zahájením léčby přípravkem Myleran je nutné tyto stavy korigovat. Během léčby je třeba zabránit vzniku hyperurikémie a urátové nefropatie odpovídající profylaxi včetně dostatečné hydratace a použití alopurinolu.

Imunizace za použití živých vakcín může u imunokompromitovaných pacientů způsobit infekci.

Imunizace živými vakcínami se tedy nedoporučuje.

Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. Jelikož se busulfan vylučuje do moči ve střední míře, úprava dávkování se u těchto pacientů nedoporučuje. Doporučuje se však opatrnost.

Myleran nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater. Protože se busulfan převážně metabolizuje v játrech, při použití busulfanu u pacientů s již existující poruchou funkce jater je nutná opatrnost, zejména u těžké poruchy funkce jater.

Léčba běžnými terapeutickými dávkami:

Pacienty, kteří jsou současně léčeni konvenční dávkou busulfanu a itraconazolu nebo metronidazolu, je nutné pečlivě sledovat kvůli příznakům toxicity způsobené busulfanem. Při souběžném užívání těchto látek s busulfanem se doporučuje provádět každý týden kontroly krevního obrazu (viz bod 4.5).

Léčba vysokými dávkami (používaná při transplantaci krvetvorných kmenových buněk)

Při podání vysokých dávek přípravku Myleran má být léčba doplněna o léčbu antikonvulzivní – přednost mají benzodiazepiny před fenytoinem (viz body 4.5 a 4.8).

Při současném podávání itraconazolu nebo metronidazolu s vysokými dávkami busulfanu je zvýšeno riziko toxicity busulfanu (viz bod 4.5). Současné podávání metronidazolu a vysokých dávek busulfanu se nedoporučuje. Současné podávání itraconazolu a vysokých dávek busulfanu je na zvážení předepisujícího lékaře a má být založeno na pečlivém posouzení poměru rizika a prospěchu z léčby.

Venokluzivní jaterní choroba je hlavní komplikací, která se může vyskytnout v průběhu léčby busulfanem. Pacienti, kteří prodělali předchozí radiační léčbu, která odpovídala třem a nebo více cyklům chemoterapie, nebo pacienti před transplantací progenitorových buněk mohou být vystaveni zvýšenému riziku (viz bod 4.8).

U pacientů léčených vysokými dávkami přípravku Myleran spolu s cyklofosfamidem došlo ke snížení výskytu jaterní venookluzivní choroby a dalších příznaků toxicity v případech, kdy byla první dávka cyklofosfamidu odložena o více než 24 hodin po poslední dávce busulfanu.

Sledování

Po celou dobu léčby je nutné věnovat maximální pozornost sledování krevního obrazu, aby se zabránilo možné nadměrné myelosupresi a riziku ireverzibilní aplazie kostní dřeně (viz bod 4.8).

Důležité informace o některých složkách přípravku Myleran

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Bezpečná manipulace s přípravkem Myleran tablety

Viz bod 6.6.

Mutagenita

V buňkách odebraných pacientům, jimž byl podáván přípravek Myleran, byly pozorovány různé chromozomální aberace.

Kancerogenita

Na základě krátkodobých testů označila Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (International Agency for Research on Cancer, IARC) Myleran za potenciálně kancerogenní. Světová zdravotnická organizace dospěla k závěru, že existuje kauzální vztah mezi podáváním přípravku Myleran a vznikem zhoubného nádoru.

U pacientů dlouhodobě léčených přípravkem Myleran byla ve velkém rozsahu pozorována dysplazie epitelu, přičemž některé z těchto změn připomínaly prekancerózní léze.

U pacientů léčených přípravkem Myleran byl popsán výskyt několika maligních nádorů (tzv. sekundárních malignit).

Přibývá důkazů o tom, že přípravek Myleran je stejně jako další alkylující látky leukemogenní. V kontrolované prospektivní studii, v níž se po dobu dvou let přípravek Myleran aplikoval jako adjuvans k chirurgickému řešení rakoviny plic, ukázala dlouhodobá sledování zvýšenou incidenci akutní leukemie ve srovnání se skupinou, již bylo podáváno placebo. Výskyt solidních nádorů se nezvýšil.

I když je vznik akutní leukemie pravděpodobně součástí přirozené geneze polycythaemia vera, může delší léčba alkylujícími látkami zvýšit její incidenci.

Použití přípravku Myleran při diagnóze polycythaemia vera a esenciální trombocytémie je nutné velmi dobře zvážit vzhledem ke kancerogennímu potenciálu léčivého přípravku (viz bod 5.3). U mladších a asymptomatických pacientů nelze Myleran v těchto indikacích používat. Jestliže je použití léčivého přípravku považováno za nezbytné, je třeba léčbu zkrátit na minimum.

Oogeneze a spermatogeneze

Busulfan narušuje oogenezi a spermatogenezi. U obou pohlaví může způsobit sterilitu. Muži léčení busulfanem mají být před zahájením léčby informováni o možnosti uchování spermií (viz body 4.6 a 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných cytotoxických přípravků s pneumotoxickými účinky podávanými spolu s přípravkem Myleran může být aditivní (viz bod 4.8).

Vakcinace živými vakcínami se u imunokompromitovaných pacientů nedoporučuje (viz bod 4.4).

U pediatrické populace bylo pro kombinovaný režim busulfan-melfalan (BuMel) hlášeno, že podávání melfalanu méně než 24 hodin po poslední perorální dávce busulfanu může mít vliv na rozvoj toxicity.

Podání fenytoinu pacientům užívajícím vysoké dávky přípravku Myleran může vést ke snížení myeloablativního účinku.

U pacientů užívajících vysoké dávky busulfanu dochází při současném podávání itraconazolu ke snížení clearance busulfanu přibližně o 20 % s odpovídajícím zvýšením plazmatických hladin busulfanu. V kombinaci s metronidazolem (1 200 mg, podávaného v dávce 400 mg třikrát denně) se hladiny busulfanu zvyšují přibližně o 80 % (viz bod 4.4). Flukonazol nemá na clearance busulfanu žádný vliv. V důsledku uvedených změn jsou vysoké dávky busulfanu v kombinaci s itraconazolem nebo metronidazolem spojeny se zvýšeným rizikem busulfanem navozené toxicity (viz bod 4.4).

U pacientů léčených vysokými dávkami přípravku Myleran spolu s cyklofosfamidem došlo ke snížení výskytu jaterní venookluzivní choroby a dalších příznaků toxicity v případech, kdy byla první dávka cyklofosfamidu podána po více než 24 hodinách po poslední dávce busulfanu.

Uvádí se, že paracetamol snižuje hladiny glutathionu v krvi a tkáních, a proto může snižovat clearance busulfanu, pokud jsou užívány v kombinaci.

Při současném podávání busulfanu a deferasiroxu bylo pozorováno zvýšení expozice busulfanu. Mechanismus interakce není zcela objasněn. U pacientů, kteří jsou nebo byli nedávno léčení deferasiroxem, se doporučuje pravidelně sledovat plazmatické koncentrace busulfanu a v případě potřeby dávku busulfanu upravit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Busulfan může vést k potlačení funkce vaječnicků a amenoree u žen a k potlačení spermatogeneze u mužů. Může to způsobit sterilitu u obou pohlaví. U žen může busulfan ve vysokých dávkách způsobit vážné a trvalé selhání funkce vaječnicků, včetně selhání dosažení puberty při podávání mladým dívkám a dětem před dosažením dospělosti. U mužských pacientů, kteří užívají busulfan, to může také způsobit mužskou neplodnost, azoospermii a testikulární atrofii (viz bod 5.3).

Těhotenství

Jestliže jeden z partnerů užívá přípravek Myleran, je stejně jako při každé cytotoxické chemoterapii vhodné používat přiměřenou antikoncepci.

Během těhotenství se přípravek Myleran nepodává, a to zvláště v prvním trimestru. V každém konkrétním případě je nutno zvážit možný léčebný přínos pro matku a možná rizika pro plod.

Bylo zaznamenáno několik málo případů kongenitálních abnormalit, které ovšem nemusí souviset s busulfanem. Expozice busulfanu v průběhu třetího trimestru těhotenství může mít souvislost s poruchou intrauterinního růstu. Bylo však také zaznamenáno mnoho případů zdravých dětí narozených po expozici přípravku Myleran v průběhu těhotenství a to dokonce i v průběhu prvního trimestru.

Studie léčby busulfanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známé.

Kojení

Není známo, zda se busulfan nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Přesto matky léčené přípravkem Myleran nemají kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Údaje o vlivu přípravku Myleran na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nejsou k dispozici.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro přípravek Myleran není k dispozici žádná novější klinická dokumentace, která by mohla být podkladem pro určení frekvence nežádoucích účinků. Incidence nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na podané dávce a v závislosti na kombinaci s jinými léčivými přípravky.

Pro klasifikaci četnosti nežádoucích účinků je použito následující třídění: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující tabulka nežádoucích účinků byla sestavena na základě použití busulfanu nebo busulfanu v kombinaci s jinými léčivými látkami.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Sekundární leukemie po onkologické chemoterapii (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Selhání kostní dřeně závislé na dávce, které se projevuje jako leukopenie a zejména trombocytopenie
	Vzácné	Aplastická anémie
Poruchy nervového systému	Vzácné	Při vysoké dávce: konvulze (viz body 4.4 a 4.5)
	Velmi vzácné	Myasthenia gravis
Poruchy oka	Vzácné	Poruchy oční čočky a katarakta (může být oboustranná), ztenčení rohovky (hlášené po transplantaci kostní dřeně, které předcházela léčba vysokou dávkou busulfanu)
Srdeční poruchy	Časté	Při vysoké dávce: srdeční tamponáda u pacientů s thalasémií

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Velmi časté	Při vysoké dávce: idiopatický pneumonický syndrom
	Časté	Intersticiální plicní onemocnění po dlouhodobé léčbě běžnou dávkou
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Při vysoké dávce: nauzea, zvracení, průjem, vředy v ústech
	Vzácné	Při běžné dávce: nauzea, zvracení, průjem, vředy v ústech, které mohou být zmírněny podáváním v rozdělených dávkách. Sucho v ústech
	Není známo	Hypoplazie zubu
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Při vysoké dávce: hyperbilirubinémie, žloutenka, venookluzivní onemocnění jater (viz body 4.4 a 4.5) a fibróza žlučových cest s jaterní atrofii, jaterní nekróza
	Vzácné	Žloutenka a abnormální jaterní funkce při běžné dávce. Biliární fibróza
Poruchy kůže a podkožní tkáně*	Časté	Alopecie při vysoké dávce. Kožní hyperpigmentace (viz také Celkové poruchy a reakce v místě aplikace)
	Vzácné	Alopecie při běžné dávce, kožní reakce včetně kopřivky, erythema multiforme, erythema nodosum, neakutní porfyrie, vyrážka, suchá kůže a kožní fragilita s kompletní anhydrózou, cheilóza. Zvětšení kožního poranění po ozáření u pacientů po radioterapii aplikované brzy po vysoké dávce busulfanu.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Sjögrenův syndrom
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Při vysoké dávce a v kombinaci s cyklofosfamidem hemoragická cystitida.
Poruchy reprodukčního systému a prsu*	Velmi časté	Poruchy funkce vaječnicků a amenorea s příznaky menopauzy u premenopauzálních pacientek při užití vysoké dávky; závažné a trvalé selhání funkce vaječnicků, včetně nemožnosti dosažení puberty po podání vysokých dávek mladým dívkám a dívkám před obdobím dospívání. Mužská neplodnost, azoospermie a atrofie varlat u mužských pacientů užívajících busulfan.
	Méně časté	Poruchy vaječnicků a amenorea s příznaky menopauzy u pacientek před menopauzou při běžné dávce.
	Velmi vzácné	Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Vzácné	Dysplazie

* Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému

Po dlouhodobém podávání běžných a rovněž vysokých dávek busulfanu byla vzácně hlášena aplastická anémie (někdy ireverzibilní).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Plicní toxicita po vysokých dávkách nebo běžných terapeutických dávkách se obvykle projevuje nespecifickým neproduktivním kašlem, dušností a hypoxií s poruchou plicních funkcí. Ostatní cytostatika mohou působit na plicní toxicitu aditivně (viz bod 4.5). Je možné, že následná radioterapie může zhoršit subklinické postižení plic způsobené busulfanem. Při zjištění plicní toxicity je prognóza i přes ukončení léčby busulfanem špatná. Existuje málo důkazů o tom, že by v tomto případě bylo užitečné použití kortikosteroidů.

Syndrom idiopatické pneumonie je neinfekční difuzní pneumonie, která se obvykle objevuje v průběhu tří měsíců podávání vysokých dávek busulfanu před alogenní nebo autologní transplantací krvetvorné tkáně. Difuzní alveolární krvácení se může též objevit v některých případech po bronchoalveolární laváži. Rentgenové nebo CT vyšetření hrudníku prokáže difuzní nespecifické fokální infiltráty a při biopsii se prokáže intersticiální pneumonitida a difuzní alveolární poškození a někdy též fibróza.

Intersticiální pneumonitida se může objevit po běžných terapeutických dávkách a může vést k plicní fibróze. Obvykle k ní dochází po dlouhodobé léčbě v průběhu několika let. Nástup je obvykle pozvolný, ale může být i akutní. K histologickým nálezům patří atypické změny alveolárního a bronchiálního epitelu a přítomnost obřích buněk s velkým hyperchromatickým jádrem. Poškození plic mohou zkomplikovat superinfekce. Hlášeny byly též plicní osifikace a dystrofická kalcifikace.

Poruchy jater a žlučových cest

Při podávání běžných terapeutických dávek není Myleran obecně považován za přípravek s významnou hepatotoxicitou. Nicméně retrospektivní studie pitevních zpráv pacientů, kteří byli léčeni nízkými dávkami přípravku Myleran po dobu alespoň dvou let pro chronickou myeloidní leukemii, prokázala centrilobulární sinusoidní fibrózu.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Hyperpigmentace se vyskytuje zvláště u pacientů s tmavou pletí. Obvykle je nejvýraznější na krku, horní části trupu, bradavkách, bříše a na dlaňových rýhách ruky. V některých případech se může vyskytnout jako součást klinického syndromu (viz Celkové poruchy a reakce v místě aplikace).

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu busulfanu (viz bod 5.3).

Ve velmi vzácných případech bylo hlášeno obnovení ovariálních funkcí při pokračující léčbě.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Klinický syndrom připomínající nedostatečnou funkci nadledvin (Addisonovu chorobu). Charakteristické rysy tohoto syndromu jsou: slabost, silná únava, anorexie, hubnutí, nauzea a zvracení i hyperpigmentace kůže, avšak bez biochemického průkazu poruchy funkce nadledvin nebo hyperpigmentace sliznic či alopecie (viz Poruchy kůže a podkožní tkáně). Klinický syndrom byl zaznamenán velmi vzácně při dlouhodobé terapii. Po vysazení přípravku Myleran někdy příznaky ustoupí.

U pacientů léčených přípravkem Myleran byla popsána řada histologických a cytologických změn, včetně častých dysplazií postihující epitel děložního čípku nebo bronchů a další epitely. Nejvíce zpráv se týká dlouhodobé léčby, avšak přechodné abnormality byly popsány i po krátkodobé léčbě vysokými dávkami.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Akutním projevem toxicity přípravku Myleran omezujícím velikost podávané dávky u člověka je myelosuprese.

Hlavními účinky chronického předávkování jsou deprese kostní dřeně a pancytopenie.

Léčba

Neexistuje žádné známé antidotum. Při léčbě předávkování je vhodné zvážit dialýzu, protože existuje jedna zpráva o úspěšné dialýze busulfanu.

V období hematotoxicity je nutné poskytovat příslušnou podpůrnou léčbu.

Vzhledem k tomu, že se busulfan metabolizuje konjugací s glutathionem, je možné zvážit podání glutathionu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, alkylsulfonáty, ATC kód: L01AB01

Mechanismus účinku

Busulfan (1,4-butandioldimethansulfonát) je bifunkční alkylační látka.

Předpokládá se, že na mechanismu účinku se podílí vazba na DNA; byly izolovány biguanylové deriváty, ale nebyl průkazně zjištěn vznik meziřetězcových příčných vazeb.

Přesný mechanismus selektivního účinku busulfanu na granulocytopenii není znám.

Přípravek Myleran se využívá k dlouhodobé regulaci počtu leukocytů. Třebaže onemocnění přímo nevyлéčí, účinně snižuje celkovou granulocytární hmotu, zmírňuje symptomy onemocnění a zlepšuje klinický stav pacienta.

Přípravek Myleran byl účinnější než ozařování sleziny. Výsledek léčby byl hodnocen na základě doby přežívání, hladin hemoglobinu a ústupu splenomegalie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost perorálně užívaného busulfanu vykazuje u dospělých výraznou interindividuální variabilitu v rozmezí od 47 % do 103 % (v průměru 80 %).

Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) a maximální plazmatické koncentrace (C_{\max}) busulfanu jsou lineárně závislé na velikosti dávky. Po perorálním podání 2 mg busulfanu byly hodnoty AUC 125 ± 17 nanogramů.h/ml a hodnoty C_{\max} 28 ± 5 nanogramů/ml.

Interval mezi podáním busulfanu a jeho detekcí v plazmě je maximálně 2 hodiny.

Léčba vysokými dávkami

K analýze léčivé látky přípravku byla použita plynokapalinová chromatografie (GLC) s detekcí elektronového záchytu nebo vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high performance liquid chromatography, HPLC).

Po perorálním podání vysoké dávky busulfanu (1 mg/kg každých 6 hodin po dobu 4 dní) byla distribuce AUC a C_{\max} u dospělých velmi proměnlivá. Při měření HPLC byly uváděny hodnoty AUC 8 260 nanogramů.h/ml (rozmezí 2 484–21 090) a hodnoty C_{\max} 1 047 nanogramů/ml (rozmezí 295–2 558). Při použití plynové chromatografie byly uváděny hladiny AUC 6 135 nanogramů.h/ml (rozmezí 3 978–12 304) a hodnoty C_{\max} 1 980 nanogramů/ml (rozmezí 894–3 800).

Distribuce

Distribuční objem busulfanu se pohybuje u dospělých v rozmezí $0,64 \pm 0,12$ l/kg.

Bylo zjištěno, že busulfan podávaný ve vysokých dávkách proniká do mozkomíšního moku (CSF) v koncentracích srovnatelných s koncentracemi pozorovanými v plazmě, přičemž průměrný poměr koncentrací v mozkomíšním moku a plazmě je 1,3:1. Poměr distribuce busulfanu ve slinách a plazmě byl stanoven na 1,1:1.

Uváděné hladiny busulfanu vázaného reverzibilně na plazmatické proteiny se značně lišily – od nevýznamných hodnot až po přibližně 55 %. Uvádí se, že ireverzibilní vazba busulfanu na erythrocyty a plazmatické proteiny dosahuje hodnot 47 %, resp. 32 %.

Biotransformace

Metabolismus busulfanu zahrnuje reakci s glutathionem, ke které dochází v játrech za účasti glutathion-S-transferázy.

U pacientů léčených vysokými dávkami busulfanu byly v moči zaznamenány následující metabolity busulfanu: 3-hydroxysulfolan, tetrahydrothiofen 1-oxid a sulfolan.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas busulfanu se pohybuje v rozmezí od 2,3 do 2,8 hodin. U dospělých pacientů byla clearance busulfanu v rozmezí od 2,4 do 2,6 ml/min/kg. Při

opakovaném podávání se eliminační poločas busulfanu snižuje, což naznačuje, že busulfan potenciálně zvyšuje svůj vlastní metabolismus.

Velmi malé množství (1 až 2 %) busulfanu je vylučováno v nezměněné formě do moči.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Biologická dostupnost perorálně užívaného busulfanu vykazuje v pediatrické populaci výraznou interindividuální variabilitu v rozmezí od 22 % do 120 % (v průměru 68 %).

Při užívání dávek 1 mg/kg každých 6 hodin po dobu 4 dnů je plazmatická clearance v pediatrické populaci 2-4krát vyšší než u dospělých. Při dávkování v pediatrické populaci vypočteném podle velikosti tělesného povrchu byly hodnoty AUC a C_{max} podobné jako u dospělých. Plocha pod křivkou plazmatických hladin byla u dětí mladších 15 let poloviční a u dětí mladších než 3 roky čtvrtinová ve srovnání s hodnotami u dospělých.

Distribuční objem busulfanu se v pediatrické populaci pohybuje v rozmezí od 1,15 do 0,52 l/kg. Při podávání busulfanu v dávkách 1 mg/kg každých 6 hodin po dobu 4 dnů činil poměr CSF:plazma 1,02:1. Nicméně při podávání dávky 37,5 mg/m² každých 6 hodin po dobu 4 dnů byl poměr 1,39:1.

Obézní pacienti

Clearance busulfanu je u obézních pacientů zvýšena. U těchto pacientů má být zváženo dávkování v závislosti na velikosti tělesného povrchu nebo v závislosti na ideální tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogeneze, mutageneze

V různých experimentálních testech, včetně testů s bakteriemi (Amesův test), houbami, drozofilou i tkáňovými kulturami buněk myšičího lymfomu, byla prokázána mutagenita busulfanu.

Cytogenetické studie *in vivo* u hlodavců prokázaly zvýšenou incidenci chromozomálních aberací v zárodečných i somatických buňkách po podávání busulfanu.

V předklinických studiích nebylo dostatečně prokázáno, zda má busulfan kancerogenní potenciál (viz bod 4.4).

Reprodukční toxikologie

Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že busulfan způsobuje abnormality plodu a má nežádoucí účinky na potomstvo, včetně vad svalového a kosterního systému, snížené tělesné hmotnosti a velikosti, poškození vývoje gonád a vlivu na fertilitu.

U experimentálních zvířat brání busulfan spermatogenezi. Limitované studie na samicích zvířat ukazují, že busulfan má značný a ireverzibilní účinek na fertilitu v důsledku deplece oocytů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

laktóza
předbobtnalý kukuřičný škrob
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

hypromelóza
oxid titaničitý
triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla, membrána, bezpečnostní šroubovací uzávěr z plastické hmoty (PP, HDPE), krabička.

Velikost balení: 25 x 2 mg; 100 x 2 mg.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Je-li povrch tablety neporušený, nepředstavuje manipulace s tabletou přípravku Myleran žádné nebezpečí. Tablety se nesmí dělit.

Osoby manipulující s tabletami přípravku Myleran se musí řídit zásadami pro manipulaci s cytotoxickými látkami.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/239/89-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 11. 1989

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 2. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 10. 2022