

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MYLERAN™ 2 mg film tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablette: 2 mg busulfan

Yardımcı maddeler:

Anhidr Laktoz 92.5 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3.FARMASÖTİK FORM

Film tablet

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MYLERAN kronik granülositik löseminin kronik fazının palyatif tedavisinde endikedir. MYLERAN özellikle belirgin trombositozu olan olgularda, polisitemi verada uzun süreli remisyon oluşturmada etkilidir. MYLERAN, bazı seçilmiş esansiyel trombositemi ve miyelofibrozu vakalarında da yararlı olabilir.

MYLERAN, hastalarda yüksek doz busulfan ve siklofosfamid kombinasyonunun mevcut en iyi seçenek olduğu düşünüldüğü durumlarda, hematopoyetik projenitor hücre transplantasyonunda hazırlayıcı tedavi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

MYLERAN'ın emniyetli kullanımı

MYLERAN genellikle kürler halinde ya da devamlı şekilde uygulanır. Doz, hematolojik ve klinik olarak kontrol altında tutulan her hastaya göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Hastalar MYLERAN'ın içeriğinden daha az günlük doza gereksinim duyarlarsa, tedavi aralarında bir veya daha fazla busulfan tedavisiz gün bırakılarak istenen doza ulaşılabilir.

İlacın dış kaplama tabakası bozulmamış ve sağlamısa MYLERAN'ın ellenmesinde hiç bir risk yoktur. Tabletler bölünmemelidir. MYLERAN ellenirken sitotoksik ilaçların ellenmesiyle ilgili yerel sağlık otoritelerinin kurallarına uyulmalıdır.

Tabletlerin imhası: MYLERAN'ın imhasında tehlikeli maddelerin imhası için geçerli olan yerel kurallara uyulmalıdır.

Projenitör hücre transplantasyonundan önce hazırlama:

• Yetişkinler:

Yetişkinlere önerilen busulfan dozu transplantasyondan 7 gün önce başlayarak 4 gün her 6 saatte bir 1mg/kg'dır. Genellikle busulfanın son dozundan 24 saat sonra başlayarak iki gün 60 mg/kg/gün siklofosamid verilir.

- **Pediyatik popülasyon:**

Busulfanın çocuklar için tavsiye edilen dozu 480-600 mg/m² vücut yüzey alanında kümülatif dozdur. Siklofosamid dozu yetişkinlerle aynıdır.

Kronik miyelojen lösemi (Kronik granülositik lösemi)

Erişkinlerde indüksiyon: Tedavi, hastalık teşhis edilir edilmez başlatılır. Doz günde 0.06 mg/kg'dır. Başlangıçta maksimum günlük doz 4 mg'dır ve tek bir doz olarak verilebilir. MYLERAN tedavisine cevap, hastadan hastaya değişir ve hastaların çok küçük bir kısmında kemik iliği çok duyarlı olabilir. İndüksiyon fazı sırasında kan sayımı haftada en az bir kez yapılmalı ve dikkatle izlenmelidir. Semi-logaritmik bir kağıt üzerinde kan sayımlarının grafiğinin yapılması faydalı olabilir. Doz, ancak üç hafta sonraki cevap yetersiz ise yükseltilmelidir. MYLERAN uygulaması, toplam lökosit sayısı 15 ila 25x10⁹/L arasına düştüğü zamana kadar (tipik olarak 12-20 hafta) devam ettirilmelidir. Daha sonra tedaviye ara verilebilir; tedaviye ara verilmesinden sonraki iki hafta içinde lökosit sayısında daha da fazla bir düşme olabilir. Bu noktadan sonra veya trombosit sayısının 100x10⁹/L'nin altına düşmesinden sonra tedaviye indüksiyon dozuyla devam edilmesine bağlı olarak uzun süreli ve muhtemelen irreversibl bir kemik iliği aplazisi riski vardır.

Erişkinlerde idame tedavisi: İndüksiyondan sonra ek MYLERAN tedavisi uygulanmadan lösemi uzun süre kontrol altına alınabilir; ek MYLERAN tedavisi genellikle, lökosit sayısı 50x10⁹/l'ye çıktığında veya semptomlar nüksettiğinde tekrar uygulanır. Bazı klinisyenler remisyon sürelerinin kısa olması halinde sürekli idame tedavisini daha pratik bularak tercih etmektedirler. Amaç, lökosit sayısını 10-15x10⁹/ L 'de tutmaktır; ve kan sayımları en az 4 haftada bir yapılmalıdır. Alışlagelen idame dozu 0.5 - 2mg/gün'dür; fakat hastanın bireysel gereksinimi çok daha düşük olabilir. Eğer hasta bir tabletin içeriğinden daha düşük ortalama günlük doza ihtiyaç duyuyorsa, idame dozu tedavi günleri aralarında bir veya daha çok MYLERAN'sız günler bırakılarak ayarlanabilir.

Not: Diğer sitotoksik ajanlarla birlikte uygulandığında daha düşük MYLERAN dozları kullanılmalıdır (Bkz. 4.8. Advers Etkiler/Yan Etkiler ve 4.5. İlaç Etkileşimleri).

Pediyatrik popülasyon: Kronik granülositik lösemi pediatri yaş grubunda nadiren görülürPhiladelphia kromozomu pozitif (Ph pozitif) hastalarda kullanılabilir fakat Ph negatif juvenil tip hastalarda iyi cevap alınmaz.

Polisitemi vera

Günlük doz genellikle 4-6 mg'dır ve 4-6 hafta devam eder. Özellikle trombosit sayısı olmak üzere kan sayımı dikkatle izlenmelidir. Rölaps görüldüğü takdirde ilave tedavi devreleri uygulanabilir veya indüksiyon dozunun yaklaşık yarısı kullanılarak idame tedavisi uygulanabilir. Polisitemi öncelikle veneseksiyonla kontrol altına alınmışsa, sadece trombosit sayısının kontrol altında tutulması için kısa sürelerle MYLERAN Film Tablet tedavi kürü uygulanabilir.

Miyelofibroz

Başlangıç dozu günde 2-4 mg'dır. Bu hastalıkta kemik iliğinin son derece duyarlı olması nedeniyle hematolojik kontrollerin çok dikkatli yapılması gerekir.

Esansiyel trombositemi

Başlangıç dozu günde 2-4 mg'dır. Toplam lökosit sayısı $5 \times 10^9/L$ 'nin altına veya trombosit sayısı $500 \times 10^9/L$ 'nin altına düşerse tedavi durdurulmalıdır.

Uygulama şekli:

MYLERAN bir miktar su ile yutulmalıdır. MYLERAN bölünmemelidir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

MYLERAN'ın böbrek/karaciğer yetmezliği olanlarda kullanımı için klinik veriler bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

MYLERAN'ın çocuklarda kullanımı için bakınız "Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi"

Geriatrik popülasyon:

MYLERAN'ın yaşlılarda kullanımı için klinik veriler bulunmamaktadır.

Obezler:

Obezlerde doz yüzey vücut alanına göre veya ideal kiloya göre ayarlanarak verilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Busulfana dirençli olduğu bilinen hastalarda MYLERAN kullanılmamalıdır. MYLERAN daha önce busulfan veya bileşenlerine aşırı duyarlılık reaksiyonu göstermiş hastalara verilmemelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MYLERAN, SADECE BU TÜR İLAÇLARI UYGULAMA DENEYİMİ OLAN HEKİMLER TARAFINDAN UYGULANMASI GEREKEN AKTİF BİR SİTOTOKSİK AJANDIR.

Canlı organizma aşısı kullanarak immunizasyon, bağışıklığı bastırılmış hastalarda enfeksiyona neden olma potansiyeli taşır. Bu nedenle canlı organizma aşılıyla immünizasyon önerilmez.

Hastada akciğer toksisitesi gelişirse MYLERAN tedavisi kesilmelidir. MYLERAN genel olarak, radyoterapi ile birlikte veya hemen radyoterapi sonrasında verilmemelidir. MYLERAN blast transformasyonu meydana geldikten sonra etkili değildir. Pulmoner toksisite olasılığı olan hastalara anestezi gerekiyorsa, hastaya verilen oksijen konsantrasyonu emniyetli en düşük oranda korunmalı ve post-operatif respiratuvar bakımda dikkatli olmalıdır. Kronik granülositik lösemili hastalarda hiperürisemi ve/veya hiperürikozüri yaygındır ve MYLERAN tedavisine başlanmadan önce bunlar düzeltilmelidir. Tedavi esnasında, hiperürisemi ve ürik asit nefropatisi riski yeterli hidrasyon ve allopurinol kullanımı dahil uygun profilaksi ile önlenmelidir.

Mutad doz tedavisi: MYLERAN ile birlikte itrakonazol veya metronidazol verilen hastalar busulfan toksisitesi yönünden takip edilmelidirler. Bu ilaçlar birlikte verildiğinde haftalık kan sayımı ölçümleri yapılmalıdır.

Yüksek doz tedavisi: Eğer yüksek dozda MYLERAN veriliyorsa, hastalara fenitoiden çok tercihan bir benzodiazepin ile profilaktik antikonvülsan tedavi uygulanmalıdır. Yüksek dozda

MYLERAN ile birlikte itrakonazol veya metronidazol verildiğinde busulfan toksisite riskinin arttığı bildirilmiştir. Yüksek dozda busulfan ve metronidazolün birlikte uygulanması önerilmez. İtrakonazol ile birlikte yüksek doz MYLERAN'ın verilmesi hekimin yorumuna bağlıdır ve risk/yarar oranı gözönüne alınmalıdır. Yüksek dozda MYLERAN ve siklofosfamid ile tedavi edilen hastalarda, busulfanın son dozundan sonra siklofosfamid ilk dozu 24 saatten daha fazla geciktirildiğinde hepatik veno-oklüzif hastalık ve diğer tedavi rejimiyle ilgili toksisitelerde insidans azalması gözlenmiştir.

İzleme: Aşırı miyelosupresyon olasılığını ve irreversibl kemik iliği aplazisi riskini önlemek için tedavi boyunca kan sayımlarının kontrolüne çok dikkat edilmelidir.

Hepatik veno-oklüzif hastalığı MYLERAN ile tedavi esnasında görülebilen majör bir komplikasyondur. Önceden radyasyon tedavisi almış olan, üç veya daha fazla kemoterapi kürü almış olan ya da önceden projenaratör hücre nakli olan hastalarda veno-oklüzif karaciğer hastalığı gelişmesi riski artmış olabilir.

Mutajenite: MYLERAN uygulanan hastalardan alınan hücrelerde çeşitli kromozom anomalileri görülmüştür.

Karsinojenite: "Uluslararası Kanser Araştırma Örgütü" kısa süreli testler bazında MYLERAN'ı karsinojenik potansiyeli olan ilaçlar sınıfına dahil etmiştir. "Dünya Sağlık Örgütü", MYLERAN'a maruz kalma ile kanser arasında bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır. Uzun süre MYLERAN ile tedavi edilen hastalarda prekanseröz lezyonlara benzeyen bazı değişikliklerle beraber yaygın epiteliyal displazi gözlenmiştir. MYLERAN verilen hastalarda habis tümörler görüldüğü bildirilmiştir. Diğer alkilleyici ilaçlarda olduğu gibi, MYLERAN'ın lökomojenik olduğuna dair bilgiler artmaktadır. Akciğer kanseri ameliyatına adjuvan olarak iki yıl süreyle MYLERAN tedavisi uygulanan kontrollü prospektif bir araştırmada, uzun süreli izlemede plasebo verilen gruba göre akut lösemi insidansında artış olduğu görülmüştür. Solid tümör sıklığında bir artış olmamıştır. Akut lösemi, polisitemi veranın olası bir sonucu ise de uzun süreli alkilleyici ajan tedavisi de insidansı artırabilir. MYLERAN ile polisitemi vera ve esansiyel trombositemi tedavisinde ilacın karsinojenik potansiyeli gözönüne alınarak çok dikkat edilmelidir. Daha genç ve asemptomatik hastalarda bu endikasyonlarda busulfan kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer ilacın gerekli olduğu düşünülüyorsa tedavi kürleri mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı organizma aşıları ile aşılama bağışıklığı baskılanmış kişilerde önerilmez

Pulmoner toksisiteye neden olan diğer sitotoksiklerin aditif etkisi olabilir. Yüksek dozda MYLERAN alan hastalara fenitoin verilmesi miyeloablatif etkide azalmaya neden olabilir.

Yüksek doz MYLERAN alan hastalara birlikte itrakonazol verilmesinde busulfan klerensinde yaklaşık %20 azalma ve buna karşılık plazma busulfan düzeylerinde artış rapor edilmiştir. Metronidazol busulfan plazma düzeylerinde yaklaşık %80 artışa yol açar. Flukonazolun busulfan klerensi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Sonuç olarak yüksek dozda busulfanın itrakonazol veya metronidazol ile birlikte verilmesinin busulfan toksisite riskinde artışa eşlik ettiği bildirilmiştir.

Yüksek dozda busulfan ve siklofosfamid ile tedavi edilen hastalarda, siklofosfamidin ilk dozu busulfanın son dozundan sonra 24 saatten daha fazla geciktirilerek verilirse hepatik veno-oklüzif hastalık ve diğer tedaviyle ilişkili toksisitelerin insidansında azalma gözlenmiştir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

MYLERAN ile böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

MYLERAN ile pediyatrik hastalarda herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MYLERAN gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Tüm sitotoksik kemoterapi uygulamalarında olduğu gibi eşlerden herhangi birine MYLERAN veriliyorsa yeterli kontraseptif önlemler uygulanmalıdır.

MYLERAN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında özellikle ilk üç aylık dönemde MYLERAN kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Mutlak olarak busulfana atfedilmese de bir kaç konjenital anomali vakası bildirilmiştir ve hamilelikte üçüncü üç aylık dönemde maruz kalma ile intraüterin büyüme geriliği arasında ilişki görülmüştür. Bununla beraber ilk üç aylık dönemde *in utero* MYLERAN'a maruz kalma sonrasında dahi görünürde normal birçok çocuğun doğmuş olduğu bildirilmiştir. Her vakada, ilacın anneye potansiyel yararı ile fötusa olası riski tartılmalıdır.

Laktasyon dönemi

MYLERAN veya metabolitlerinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. MYLERAN alan anneler emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında busulfanın üreme üzerine toksisitesi gösterilmiştir. İnsanlardaki potansiyel riski geniş ölçüde bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MYLERAN sürücülük performansı veya makine kullanma yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir. İlacın farmakolojisinden zararlı bir etki yapması beklenmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilememektedir.)

(Kist ve polipler dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın: Sekonder akut lösemi

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni ve özellikle trombositopeni şeklinde görülen doz ile ilgili kemik iliği depresyonu

Seyrek: Aplastik anemi

Nadiren, tipik olarak uzun süreli mutad dozlardan veya yüksek dozda busulfandan sonra aplastik anemi (bazen geriye dönüşsüz) bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Yüksek dozda konvülsiyonlar

Çok seyrek: Myastenia gravis

Göz hastalıkları

Seyrek: Lens değişiklikleri ve bilateral olabilen kataraktlar; öncesinde yüksek dozda busulfan tedavisi uygulanan kemik iliği transplantasyonu sonrasında kornea incilmesi bildirilmiştir.

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Yüksek dozda busulfan alan talasemili hastalarda kardiyak tamponaj

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Yüksek dozda kullanımı takiben idyopatik pnömoni sendromu

Yaygın: Uzun süreli mutad dozları takiben interstisyel pnömonit

Yüksek veya mutad doz tedavisini takiben tipik olarak anormal pulmoner fizyoloji bulgularıyla birlikte spesifik olmayan kuru öksürük, dispne ve hipoksi şeklinde pulmoner toksisite görülür. Diğer sitotoksik ajanlar ilave akciğer toksisitesine neden olabilir. (Bkz: İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler) Daha sonra uygulanan radyoterapi busulfan nedenli subklinik akciğer harabiyetini artırabilir. Bir kez pulmoner toksisite yerleşirse MYLERAN'ın kesilmesine rağmen prognoz iyi değildir ve kortikosteroidlerin faydalı olduğuna dair çok az bilgi mevcuttur.

İdyopatik pnömoni sendromu enfeksiyöz olmayan diffüz pnömoni olup genellikle allogenik veya olog hemopoyetik transplant öncesi yüksek doz busulfan hazırlayıcı tedavisinden sonra üç ay içinde meydana gelir. Bazı vakalarda bronkolavaj sonrası diffüz alveolar hemoraj görülebilir. Göğüs röntgeni veya bilgisayarlı tomografi taramaları diffüz veya spesifik olmayan fokal infiltratlar gösterir ve biyopsi ise interstisyel pnömonit ve diffüz alveolar harabiyet ve bazen fibrozis gösterir. İnterstisyel pnömonit mutad dozlardan sonra oluşabilir ve pulmoner fibrozise yol açabilir. Bu, bir kaç yılı aşan, uzun süreli tedaviden sonra ortaya çıkar. Başlangıç ekseriya gizlidir; fakat akut da olabilir. Histolojik özellikleri arasında büyük hiperkromatik çekirdekleri olan dev hücrelerin mevcudiyeti ve alveolar ve bronşiyoler epiteliyumda atipik değişiklikler bulunur. Akciğer patolojisi süperempoze enfeksiyonlarla komplike olabilir. Pulmoner ossifikasyon ve distrofik kalsifikasyon görüldüğü de bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Yüksek dozda bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal etkiler ve oral ülserasyon

Seyrek: Mutad dozlarda bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal etkiler ve oral ülserasyon; bölünmüş dozlarda kullanıldığında olasılıkla azalabilir.

Hepato-bilier hastalıkları

Çok yaygın: Hiperbilirubinemi, sarılık, hepatik vena-oklüzif hastalık ve hepatoselüler atrofiyle birlikte sentrilobular sinüzoidal fibroz ve yüksek dozda nekroz.

Seyrek: Mutad dozda kolestatik sarılık ve karaciğer fonksiyon anormallikleri. Sentrilobular sinüzoidal fibroz.

Normal terapötik dozlarda MYLERAN'ın genellikle belirgin şekilde hepatotoksik olmadığı düşünülür. Bununla beraber, kronik granülositik lösemi için en az iki yıl süreyle düşük dozda MYLERAN ile tedavi edilen hastaların postmortem retrospektif raporlarında sentrilobuler sinüzoidal fibroz görüldüğü bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Yüksek dozda alopesi. Hiperpigmentasyon (Bkz: Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar)

Seyrek: Mutad dozlarda alopesi, ürtiker, eritema multiforme, eritema nodosum, porfirya kütan tarda, "allopurinol tipi" bir döküntü, cildin tam anhidroz ile aşırı kuruması ve hassasiyeti, oral mukoz membranların kuruması, dudak çatlama, Sjogren sendromunu içeren deri reaksiyonları. Yüksek dozda MYLERAN verilmesinden sonra radyoterapi uygulanan hastalarda deride radyasyon etkisinin artışı. Özellikle esmer tenlilerde olmak üzere hiperpigmentasyon. Bu durum sıklıkla boyun, üst gövde, meme uçları, karın ve avuç içi kıvrımlarında belirgindir. Hiperpigmentasyon bir klinik sendromunun bir belirtisi olarak da görülebilir (Bkz:Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Yüksek dozda siklofosamid ile kombinasyonda hemorajik sistit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Yüksek dozda menopo-öncesi hastalarda menopo-öncesi semptomlarıyla birlikte adet yokluğu (amenore) ve yumurtalık baskılanması; yüksek dozda adolesan-öncesi ve genç kızlara uygulanması sonrasında buluğa girişte gecikmeyi içeren şiddetli ve devamlı yumurtalık baskılanması. Busulfan alan erkek hastalarda kısırlık, azospermi, testislerde atrofi.

Yaygın değil: Mutad dozlarda menopo-öncesi hastalarda yumurtalık baskılanması ve adet yokluğu (amenore) ile birlikte menopo-öncesi semptomları. Çok nadir durumlarda, tedaviye devamlı over fonksiyonunun düzeldiği bildirilmiştir.

Çok seyrek: Jinekomasti.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar

Çok seyrek: Adrenal baskılanmanın biyokimyasal bulguları olmaksızın adrenal yetersizliğe

(Addison hastalığı) benzeyen klinik sendrom (bitkinlik, aşırı yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma ve deride hiperpigmentasyon), mukoz membran hiperpigmentasyonu ve saç kaybı (Bkz: Deri ve deri altı bozuklukları)

Seyrek: Yaygın epitelyal displazi

Uzun süreli busulfan tedavisini takiben az sayıda olguda görülmüştür. Bu sendrom bazen busulfan tedavisi kesilince düzelir.

MYLERAN'la tedavi edilen hastalarda üterin, servikal, bronşiyal ve diğer epitelleri etkileyen yaygın displazi dahil bir çok histolojik ve sitolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bu raporların çoğu uzun süreli kullanımla ilgiliyse de yüksek dozda kısa süreli kullanım sonrasında da geçici epitelyal anormallikler gözlenmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptom ve bulgular: MYLERAN'ın akut doz-sınırlayıcı toksisitesi miyelosupresyondur. Kronik doz aşımında kemik iliği depresyonu ve pansitopeni asıl toksik etkileridir.

Tedavi: Bilinen bir antidotu yoktur. Diyalizin olası faydası ile ilgili veri yoktur. Hematolojik toksisite sırasında uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Alkilleyici ilaçlar; alkil sülfonatlar

ATC kodu : L01AB01

Busulfan (1,4-butandiol dimetansülfonat) çift fonksiyonlu alkilleyici bir ilaçtır. DNA'ya bağlanmasının, etki mekanizmasında bir rolü olduğu düşünülür; di-guanil türevleri izole edilmişse de sarmala çapraz bağlanması kesin olarak kanıtlanmamıştır. Busulfanın, granülozitopoez üzerindeki selektif etkisini nasıl gösterdiği tam olarak anlaşılmamıştır. Busulfan, tamamen tedavi edici olmamasına rağmen, total granülosit kütlelerini azaltmada çok etkilidir. Hastanın klinik durumunu iyileştirmede ve hastalık belirtilerinin hafifletilmesinde çok etkilidir. Hemoglobün düzeylerindeki durum ve sağkalım süreleri gözönüne alındığında dalak radyoterapisinden üstün olduğu gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral busulfanın biyoyararlanımı yetişkinlerde bireyler arasında %47 ila %103 (ort %68) değişkenlik gösterir. Busulfan eğri altındaki alan (EAA) ve doruk plazma konsantrasyonları (Cmaks) doğrusal olarak doza bağlıdır. 2 mg oral dozu takiben busulfan EAA ve Cmaks sırasıyla 125±17 nanogram.saat/ml ve 28±5 nanogram/ml'dir. Busulfan uygulaması ve plazmada saptanması arasında 2 saate varan bir süre bildirilmiştir.

Yüksek doz tedavi: İlaç için miktar tayini deneyi gaz sıvı kromatografisinde elektron yakalama tekniği ile veya yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılarak yapılmıştır. Yüksek dozda busulfan (4 gün her 6 saatte 1 mg/kg) uygulamasını takiben yetişkinlerde EAA ve Cmaks değerleri yüksek derecede değişkenlik gösterir; ancak HPLC ile ölçüldüğünde sırasıyla 8260 nanogram. saat/ml (yayılm 2484 ila 21090) ve 1047 nanogram/ml (yayılm 295

ila 2558) ve gaz kromatografi ile ölçüldüğünde sırasıyla 6135 nanogram.saat/ml (yayılmı 3978 ila 12304) ve 1980 nanogram/ml'dir (yayılmı 894 ila 3800).

Dağılım:

Busulfanın yetişkinlerde dağılım hacmi 0.64 ± 0.12 L/kg'dır.

Busulfan yüksek dozda verildiğinde beyin omurilik sıvısına(BOS) plazma ile karşılaştırılabilir oranlarda geçer: ortalama BOS: plazma oranı:1.3:1. Tükrük:plazma oranı:1.1:1'dir. Plazma proteinlerine geriye dönüşümlü olarak bağlanan busulfan düzeyi önemsizden yaklaşık olarak %55'e kadar değişkenlik göstermiştir. İlacın kan hücrelerine ve plazma proteinlerine geriye dönüşsüz bağlanması sırasıyla %47 ve %32'dir.

Biyotransformasyon:

Busulfan metabolizması glutatyon ile, karaciğerde oluşan ve glutatyon-S-metil transferazın aracılık ettiği bir reaksiyonu içerir. Yüksek doz busulfan ile tedavi edilen hastalarda, busulfan üriner metabolitleri 3-hidroksisulfolan, tetrahidrotiyofen 1-oksit ve sulfolan olarak belirlenmiştir.

Eliminasyon:

Busulfan ortalama eliminasyon yarı-ömrü 2.3 ve 2.8 saattir. Yetişkin hastalarda busulfan klerensi 2.4 ila 2.6 ml/dak/kg olarak bildirilmiştir. Busulfan eliminasyon yarı-ömrü tekrarlanan dozlarda azalır; bu durum busulfanın kendi metabolizmasını giderek arttırdığını düşündürmektedir. Çok düşük miktarda busulfan (%1 ila 2) değişmeden idrarla atılır.

Özel Hasta Popülasyonları

Obez hastalar:

Obezitenin busulfan klerensini arttırdığı bildirilmiştir. Obezlerde vücut yüzey alanına göre veya ideal vücut ağırlığına göre ayarlanmış dozlama düşünülmelidir.

Pediyatrik hastalar:

Çocuklarda oral busulfan biyoyararlanımı %22 den %120'ye varan aralıkta bireyler arası büyük oranda değişkenlik gösterir. Plazma klerensi, 4 gün her 6 saatte bir 1 mg/kg dozda verildiğinde yetişkinlerdekinden 2 ila 4 kez daha yüksektir. Vücut yüzey alanına göre doz verilen çocuklarda yetişkinlerde görülene benzer EAA ve Cmax değerleri görülmüştür. 15 yaş altı çocuklarda EAA'nın yetişkinlerdekini yarısı ve 3 yaş altındaki çocuklarda yetişkinlerdekini dörtte biri olduğu gösterilmiştir. Busulfanın çocuklardaki dağılım hacmi 1.15 ± 0.52 L/kg'dır. Busulfan 4 gün her 6 saatte bir 1 mg/kg verildiğinde BOS:plazma oranı 1.02:1 olarak saptanmıştır. Ancak, 4 gün her 6 saatte bir 37.5 mg/m^2 dozda verildiğinde oran 1.39:1'dir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

İlave veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Anhidr laktoz
Prejelatinize nişasta

Magnezyum stearat
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Triasetin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

MYLERAN 2mg film tablet, 100 adet, amber renkli şişede, karton kutuda satılmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Busulfan tabletlerin güvenli kullanımı:

İlacın dış kaplama tabakası bozulmamış ve sağlamısa MYLERAN'ın ellenmesinde hiç bir risk yoktur. Tabletler bölünmemelidir. MYLERAN ellenirken sitotoksik ilaçların ellenmesiyle ilgili yerel sağlık otoritelerinin kurallarına uyulmalıdır.

İmha:

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad No 127 Astoria İş Merkezi A Blok K9 Esentepe 34394 İstanbul
Tel. no: 212 – 3407684
Faks. no: 212 – 3407601
e-posta: info@validtr.com

8. RUHSAT NUMARASI

132/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

28.09.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ