

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Myleran 2 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 2 mg busulfánu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tableta obsahuje 92,5 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele, filmom obalené, bikonvexné tablety s vyrytým označením „GX EF3“ na jednej strane a s označením „M“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Myleran sa používa ako podporná liečba pred transplantáciou hemopoetických progenitorových buniek u pacientov, u ktorých sa kombinácia vysokých dávok busulfánu a cyklofosfamidu považuje za najlepšiu dostupnú možnosť.

Myleran sa používa na paliatívnu liečbu chronickej fázy chronickej myeloidnej leukémie.

Myleran je účinný pri navodení predĺženej remisie pri polycythemia vera, najmä v prípadoch s významnou trombocytózou.

Myleran môže byť účinný vo vybraných prípadoch esenciálnej trombocytémie a myelofibrózy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tablety Myleran sa zvyčajne podávajú v cykloch alebo kontinuálne. Dávka sa musí upraviť v závislosti od individuálneho pacienta pod prísny klinický a hematologický sledovaním. Ak pacient potrebuje priemernú dennú dávku nižšiu, ako sa nachádza v tablete Myleranu, medzi dňami s liečbou sa môže zaviesť jeden alebo viac dní bez užívania busulfánu. Tablety sa nemajú deliť (pozri časť 6.6).

Obézni pacienti

U obéznych pacientov sa má zvážiť dávkovanie, ktoré je založené na telesnom povrchu alebo upravenej ideálnej telesnej hmotnosti (pozri časť 5.2).

Kompletné podrobné informácie o liečebných režimoch sú uvedené v príslušnej literatúre.

Podporná (prípravná) liečba pred transplantáciou hemopoetických progenitorových buniek

Dospelí

Odporúčaná dávka busulfánu u dospelých pacientov je 1 mg/kg každých 6 hodín počas štyroch dní, so začiatkom podávania sedem dní pred transplantáciou. Po uplynutí 24 hodín po podaní poslednej dávky busulfánu sa zvyčajne podáva 60 mg/kg/deň cyklofosfamidu počas dvoch dní (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka busulfánu u detí je kumulatívna dávka v rozsahu 480 až 600 mg/m². Plán konvenčného dávkovania pre prípravu pred hemopoetickou transplantáciou kmeňových buniek je 30 až 37,5 mg/m² každých 6 hodín po dobu 4 dní, so začiatkom podávania sedem dní pred transplantáciou (pozri časť 5.2). Dávkovanie cyklofosfamidu je rovnaké ako u dospelých.

Chronická myeloidná leukémia

Indukčná liečba u dospelých

Liečba sa zvyčajne začína ihneď po stanovení diagnózy.

Dávka je 0,06 mg/kg/deň s úvodnou maximálnou dennou dávkou 4 mg, ktorá sa môže podávať jednorazovo.

Existuje individuálna variabilita reakcií na Myleran a v malej skupine pacientov môže byť kostná dreň extrémne citlivá (pozri časť 4.4).

Počas indukčnej fázy sa krvný obraz musí sledovať minimálne raz za týždeň a pomocou môže byť zakresľovanie výsledkov na semilogaritmický grafický papier.

Dávka sa má zvýšiť iba v prípade neadekvátnej odpovede po troch týždňoch liečby.

V liečbe sa má pokračovať dovtedy, kým celkový počet leukocytov neklesne na hodnotu v rozmedzí 15 až 25 x 10⁹/l (zvyčajne 12 až 20 týždňov). Liečba sa potom môže prerušiť, pričom sa počas ďalších dvoch týždňov môže objaviť pokles počtu leukocytov. Pokračovanie liečby v indukčnej dávke v tomto stave alebo po ďalšom poklese počtu leukocytov pod 100 x 10⁹/l je spojené s výrazným rizikom dlhodobej a potenciálne ireverzibilnej aplázie kostnej drene.

Udržiavacia liečba u dospelých

Kontrola leukémie sa môže dosiahnuť na dlhé obdobie bez ďalšej liečby Myleranom. Ďalšie cykly sa zvyčajne podávajú v prípade, ak počet leukocytov stúpne na 50 x 10⁹/l alebo sa vrátia príznaky.

Niektorí klinickí lekári uprednostňujú podávanie kontinuálnej udržiavacej liečby. Kontinuálna liečba je praktickejšia v prípade, že trvanie neudržiavaných remisií je krátke.

Cieľom je udržiavať počet leukocytov v rozsahu 10 až 15 x 10⁹/l a krvný obraz sa musí kontrolovať minimálne raz za 4 týždne. Zvyčajná udržiavacia dávka je priemerne 0,5 až 2 mg/deň, ale individuálne odporúčania môžu byť aj oveľa nižšie. Pacient môže potrebovať nižšiu priemernú dennú dávku, ako je obsah jednej tablety. Udržiavacia dávka sa môže upraviť zavedením jedného alebo viacerých dní bez busulfánu medzi dňami liečby.

Poznámka: nižšie dávky Myleranu sa môžu použiť v prípade, ak sa podávajú v kombinácii s inými cytotoxickými látkami (pozri časť 4.8 a 4.5).

Pediatrická populácia

Chronická myeloidná leukémia je v skupine pediatrických pacientov zriedkavá.

Busulfán sa môže použiť v liečbe ochorenia s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph pozitivita), ale juvenilný Ph negatívny variant reaguje slabo.

Polycytémia vera

Zvyčajná dávka je od 4 do 6 mg denne, počas 4 až 6 týždňov s dôkladným sledovaním krvného obrazu, najmä počtu trombocytov.

Ďalšie cykly sa podávajú v prípade relapsu; prípadne sa môže podať udržiavacia liečba s použitím približne polovice indukčnej dávky.

V prípade primárnej liečby venepunkciami sa pri polycytémia vera môžu podávať krátke cykly lieku Myleran výhradne na reguláciu počtu krvných doštičiek.

Myelofibróza

Zvyčajná počiatočná dávka je od 2 do 4 mg denne.

Kvôli extrémnej senzitivite kostnej drene pri tomto stave sa odporúča dôkladné hematologické sledovanie.

Esenciálna trombocytémia

Zvyčajná dávka je od 2 do 4 mg denne.

Liečba sa má prerušiť v prípade, ak celkový počet leukocytov klesne pod $5 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov klesne pod $500 \times 10^9/l$.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Myleran sa nemá používať u pacientov, ktorých ochorenie preukázalo rezistenciu na busulfán.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myleran je účinným cytotoxickým liekom, ktorý sa môže používať len pod vedením lekára so skúsenosťami s podávaním cytostatík.

Imunizácia pomocou živej vakcíny môže u ľudí s oslabeným imunitným systémom spôsobiť infekciu. Imunizácia živými vakcínami sa preto neodporúča.

Ak sa objavia toxické účinky na pľúca, podávanie Myleranu sa má prerušiť (pozri časť 4.8).

Myleran sa vo všeobecnosti nemá podávať v kombinácii s rádioterapiou alebo ihneď po rádioterapii.

Myleran je neúčinný v prípade objavenia sa transformácie blastov.

Ak sa u pacientov s možnými toxickými účinkami na pľúca odporúča anestézia, koncentrácia inšpirovaného kyslíka sa má udržať na bezpečnej úrovni a pri pooperačnej starostlivosti o dýchaciu sústavu je nutná opatrnosť.

Hyperurikémia a/alebo hyperurikozúria sú pomerne bežné u pacientov s chronickou myeloidnou leukémiou a majú sa upraviť pred začiatkom liečby Myleranom. Počas liečby sa má predísť hyperurikémii a riziku urátovej nefropatie prostredníctvom adekvátnej profylaxie vrátane adekvátnej hydratácie a používania alopurinolu.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa štúdie nevykonali nakoľko sa však busulfán mierne vylučuje do moču, u týchto pacientov sa úprava dávky neodporúča. Odporúča sa však opatrnosť.

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa busulfán neskúmal. Keďže sa busulfán metabolizuje hlavne v pečeni, busulfán treba s opatrnosťou podávať pacientom s už existujúcou poruchou funkcie pečene, najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Liečba konvenčnými dávkami

Pacienti, ktorí sú súbežne liečení konvenčnou dávkou busulfánu a itrakonazolu alebo metronidazolu majú byť dôsledne sledovaní z hľadiska výskytu známok intoxikácie busulfánom. Pri súbežnom používaní týchto liekov s busulfánom sa odporúča každý týždeň vykonávať kontroly krvného obrazu (pozri časť 4.5).

Liečba vysokými dávkami (na transplantáciu hemopoetických kmeňových buniek)

Ak sú predpísané vysoké dávky busulfánu, pacienti musia dostať profylaktickú antikonvulzívnu liečbu s uprednostnením benzodiazepínov pred fenytoínom (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súbežné podávanie itrakonazolu alebo metronidazolu s vysokými dávkami busulfánu sa spájalo so zvýšeným rizikom toxického účinku busulfánu (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie metronidazolu a vysokých dávok busulfánu sa neodporúča. Súbežné podávanie itrakonazolu s vysokými dávkami busulfánu je na zvážení lekára a má byť založené na zhodnotení rizika a prínosu.

Venookluzívna choroba pečene je hlavnou komplikáciou, ktorá sa môže vyskytnúť v priebehu liečby Myleranom. Pacienti, ktorí boli liečení predchádzajúcou radiačnou liečbou, chemoterapiou rovnajúcou sa trom alebo viacerým cyklom, alebo predchádzajúcou transplantáciou progenitorových buniek, môžu byť vystavení zvýšenému riziku (pozri časť 4.8).

Ak sa u pacientov liečených vysokými dávkami busulfánu a cyklofosfamidu podala prvá dávka cyklofosfamidu po viac ako 24 hodinách po poslednej dávke busulfánu, pozoroval sa znížený výskyt venookluzívnej choroby pečene a iných toxických účinkov spojených s dávkovacou schémou.

Sledovanie

Počas liečby je potrebná zvláštna opatrnosť pri sledovaní krvného obrazu, aby sa predišlo nadmernej myelosupresii a riziku ireverzibilnej aplázie kostnej drene (pozri časť 4.8).

Opatrné zaobchádzanie s tabletami Myleran

Pozri časť 6.6.

Mutagenita

V bunkách pacientov užívajúcich busulfán sa pozorovali rôzne chromozómové aberácie.

Karcinogenita

Na základe krátkodobých testov bol Myleran prostredníctvom IARC klasifikovaný ako potencionálne karcinogénny.

Svetová zdravotnícka organizácia dospela k záveru, že medzi časom expozície Myleranu a rakovinou existuje príčinná súvislosť.

U pacientov dlhodobo liečených Myleranom sa pozorovala rozšírená epiteliálna dysplázia s niektorými zmenami podobajúcimi sa na prekancerózne lézie.

U pacientov užívajúcich Myleran sa hlásilo niekoľko malígnych nádorov.

Narastá počet dôkazov, že Myleran spolu s ostatnými alkylačnými látkami je leukemogénny.

V kontrolovanej prospektívnej štúdií, v ktorej sa podávala liečba Myleranom počas dvoch rokov v adjuvantnej liečbe po chirurgickom zákroku pri rakovine pľúc, dlhodobé sledovanie ukázalo

zvýšený výskyt akútnej leukémie v porovnaní so skupinou liečenou placebom. Výskyt solídnych tumorov nebol zvýšený.

Aj keď akútna leukémia je pravdepodobne súčasťou polycytémie vera, predĺžená liečba alkylačnými látkami môže incidenciu zvýšiť.

Veľmi opatrne sa má zvážiť užívanie Myleranu pri liečbe polycytémie vera a esenciálnej (primárnej) trombocytémie z hľadiska karcinogénneho potenciálu. U mladších alebo asymptomatických pacientov s touto indikáciou sa Myleran nemá použiť. Ak sa liek považuje za potrebný, cykly majú byť čo najkratšie.

Oogenéza a spermatogenéza

Busulfán narušuje oogenézu a spermatogenézu. Môže to spôsobiť sterilitu u oboch pohlaví. Mužov liečených busulfánom je potrebné pred začiatkom liečby informovať o možnosti uchovania spermií (pozri časti 4.6 a 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Očkovanie živými vakcínami sa neodporúča u osôb s oslabeným imunitným systémom (pozri časť 4.4).

Účinky ostatných cytotoxických látok spôsobujúcich toxické účinky na pľúca môžu byť prídavné (pozri časť 4.8).

Pri liečbe pediatrickej populácie režimom BuMel sa zaznamenalo, že podanie melfalánu v intervale kratšom ako 24 hodín po podaní poslednej perorálnej dávky busulfánu môže mať vplyv na výskyt toxických účinkov.

Podávanie fenytoínu pacientom užívajúcim vysoké dávky Myleranu môže znížiť myeloblastivný účinok.

U pacientov užívajúcich vysoké dávky busulfánu súbežné podávanie itrakonazolu znižuje klírens busulfánu približne o 20 % so zodpovedajúcimi zvýšeniami plazmatických hladín busulfánu. V kombinácii s metronidazolom (1 200 mg podávaných v troch 400 mg dávkach denne) sa hladiny busulfánu zvyšujú približne o 80 % (pozri časť 4.4). Flukonazol nemal žiadny účinok na klírens busulfánu. Následne, vysoké dávky busulfánu v kombinácii s itrakonazolom alebo metronidazolom sa spájali so zvýšeným rizikom toxických účinkov busulfánu (pozri časť 4.4).

Ak sa u pacientov liečených vysokými dávkami busulfánu a cyklofosfamidu podala prvá dávka cyklofosfamidu po viac ako 24 hodinách po poslednej dávke busulfánu, pozoroval sa znížený výskyt venookluzívnej choroby pečene a iných toxických účinkov spojených s dávkovacou schémou.

Paracetamol sa popisuje ako znižujúci hladiny glutatiónu v krvi a v tkanivách, a preto môže znížiť klírens busulfánu pri použití v kombinácii.

Pri súbežnom podávaní busulfánu a deferaziroxu bolo pozorované zvýšenie expozície busulfánu. Mechanizmus interakcie nie je úplne objasnený. U pacientov, ktorí sú alebo boli nedávno liečení deferaziroxom, sa odporúča pravidelne sledovať plazmatické koncentrácie busulfánu a v prípade potreby dávku busulfánu upraviť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Myleran môže viesť k potlačeniu ovariálnej funkcie a k amenoree u žien a k potlačeniu spermatogenézy u mužov. To môže spôsobiť sterilitu u oboch pohlaví. U žien môže busulfán vo vysokých dávkach spôsobiť ťažké a trvalé ovariálne zlyhanie, vrátane poruchy nástupu puberty pri podávaní mladým dievčatám a dievčatám v predpubertálnom veku. U mužských pacientov, ktorí

užívajú busulfán, to môže tiež spôsobiť mužskú neplodnosť, azoospermiu a testikulárnu atrofiu (pozri časti 4.8 a 5.3).

Gravidita

Tak ako pri každej cytotoxickej chemoterapii, sa v prípade užívania Myleranu majú niektorým partnerom odporučiť adekvátne predbežné antikoncepčné opatrenia.

Užívaniu Myleranu počas gravidity sa má vyhnúť vždy, keď je to možné, najmä počas prvého trimestra. V každom individuálnom prípade sa očakávaný prínos liečby pre matku musí porovnať s možným rizikom pre plod.

Hlásilo sa niekoľko prípadov kongenitálnych abnormalít, ktoré sa nedajú jednoznačne pripísať busulfánu a expozícia v treťom trimestri môže byť spojená s poškodením intrauterinného rastu. Rovnako sa však hlásilo mnoho prípadov očividne normálnych detí narodených po expozícii Myleranu *in utero* aj počas prvého trimestra.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí je do značnej miery neznáme.

Laktácia

Nie je známe, či sa busulfán alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Matky užívajúce Myleran nemajú dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve busulfánu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Z farmakológie lieku sa nepriaznivý účinok na tieto aktivity nedá predpokladať.

4.8 Nežiaduce účinky

Pre tento liek neexistuje moderná klinická dokumentácia, ktorá by sa mohla použiť na podporu určenia frekvencie nežiaducich účinkov. Nežiaduce účinky sa môžu líšiť vo výskyte v závislosti od užitej dávky a tiež od toho, či bola podaná v kombinácii s ďalšími terapeutickými látkami.

Na klasifikáciu frekvencie nežiaducich účinkov sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V nasledujúcej tabuľke sú nežiaduce reakcie z používania busulfánu alebo busulfánu v kombinácii s inými liečivami.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	časté	sekundárna leukémia popri onkologickej chemoterapii (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	zlyhanie kostnej drene súvisiace s dávkou, prejavujúce sa ako leukopénia a najmä trombocytopénia
	zriedkavé	aplastická anémia
Poruchy nervového systému	zriedkavé	pri vysokých dávkach: záchvat (pozri časť 4.5 a 4.4)
	veľmi zriedkavé	myasténia gravis
Poruchy oka	zriedkavé	poruchy šošovky a katarakta (ktoré môžu byť bilaterálne) stenčenie rohovky (hlásené po transplantácii kostnej drene, ktorej predchádzala liečba vysokými dávkami busulfánu)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	pri vysokých dávkach: tamponáda srdca u pacientov s talasémiou
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	pri vysokých dávkach: syndróm idiopatickej pneumónie
	časté	intersticiálna choroba pľúc po dlhodobom používaní konvenčných dávok
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	pri vysokých dávkach: nauzea, vracanie, hnačka a ulcerácie v ústach
	zriedkavé	pri konvenčných dávkach: nauzea, zvracanie, hnačka a ulcerácie v ústach, ktoré sa môžu prípadne zmierniť užívaním delených dávok, sucho v ústach
	neznáma	hypoplázia zubov
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté	pri vysokých dávkach: hyperbilirubinémia, žltáčka, venookluzívna choroba pečene (pozri časť 4.4 a 4.5) a bilárna fibróza s atrofiou a nekrózou pečene
	zriedkavé	žltáčka a abnormality funkcie pečene pri konvenčných dávkach, biliárna fibróza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	alopécia pri vysokých dávkach, hyperpigmentácia kože (pozri tiež Celkové poruchy a reakcie v mieste podania)
	zriedkavé	alopécia pri konvenčných dávkach, kožné reakcie zahŕňajúce žihľavku, multiformný erytém, nodóznny erytém, neaktívnu porfýriu, vyrážku, suchosť kože a dermálna fragilita s kompletnou anhydrózou, cheilóza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	zriedkavé	Sjögrenov syndróm
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	zriedkavé	radiačné poškodenie pokožky sa zvyšuje u pacientov liečených rádioterapiou krátko po vysokej dávke busulfánu
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	pri vysokých dávkach: hemoragická cystitída v kombinácii s cyklofosfamidom
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	veľmi časté	porucha ovárií a amenorea s menopauzálnymi príznakmi u premenopauzálnych pacientok pri vysokých dávkach; závažné a pretrvávajúce zlyhanie ovárií vrátane poruchy nástupu puberty po podávaní vysokých dávok mladým dievčatám a dospievajúcim, mužská neplodnosť, azoospermia a atrofia testes u pacientov mužského pohlavia užívajúcich busulfán
	menej časté	porucha ovárií a amenorea s menopauzálnymi príznakmi u premenopauzálnych pacientok pri konvenčných dávkach
	veľmi zriedkavé	gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zriedkavé	dysplázia

Popis vybraných nežiaducich udalostí

Poruchy krvi a lymfatického systému

Aplastická anémia (niekedy ireverzibilná) sa hlásila zriedkavo, typicky nasledovala po dlhodobých konvenčných dávkach a tiež vysokých dávkach busulfánu.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Toxické účinky na pľúca buď po liečbe vysokými alebo konvenčnými dávkami sa typicky prejavuje nešpecifickým neproduktívnym kašľom, dýchavičnosťou a hypoxiou s prejavmi abnormálnej funkcie pľúc. Ďalšie cytotoxické látky môžu spolupôsobiť pri pľúcnej toxicite (pozri časť 4.5). Je možné, že následná rádioterapia môže zvýšiť subklinické poškodenie pľúc spôsobené busulfánom. Ak sa objaví toxický účinok na pľúca, prognóza je zlá napriek vysadeniu Myleranu a existuje málo dôkazov, že pomôžu kortikosteroidy.

Syndróm idiopatickej pneumónie je neinfekčná difúzna pneumónia, ktorá sa zvyčajne objaví počas troch mesiacov podpornej (prípravnej) liečby vysokými dávkami busulfánu pred alogénnou alebo autológovou hemopoetickou transplantáciou. Difúzne alveolárne krvácanie môže byť zistené v niektorých prípadoch aj po výplachu priedušiek. Röntgen hrudníka alebo počítačový tomograf ukazujú difúzne alebo nešpecifické fokálne infiltráty a biopsia ukazuje intersticiálnu pneumóniu a difúzne alveolárne poškodenie a niekedy fibrózu.

Intersticiálna pneumónia sa môže vyskytnúť po používaní konvenčných dávok a viesť k pľúcnej fibróze. Zvyčajne sa vyskytuje po predĺženej liečbe počas niekoľkých rokov. Začiatok je zvyčajne bezpríznakový, ale môže byť tiež akútny. Histologické prejavy zahŕňujú atypické zmeny alveolárneho a bronchiálneho epitelu a prítomnosť obrovských buniek s veľkými hyperchromatickými jadrami. Pľúcna patológia sa môže skomplikovať pridruženou infekciou. Bola tiež hlásená pľúcna osifikácia a dystrofická kalcifikácia.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Myleran sa zvyčajne nepovažuje v normálnych terapeutických dávkach za významne hepatotoxický. Retrospektívny prehľad posmrtných hlásení u pacientov, ktorí sa pre chronickú myeloidnú leukémiu liečili nízkymi dávkami Myleranu minimálne dva roky, však poskytol dôkazy o centrilobulárnej sinusoidálnej fibróze.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Vyskytuje sa hyperpigmentácia, a to hlavne u pacientov s tmavšou pleťou. Najčastejšie sa zvýrazní na krku, hornej časti trupu, bradavkách, bruchu a na ryhách dlaní. Môže sa vyskytnúť aj ako súčasť klinického syndrómu (pozri Celkové poruchy a reakcie v mieste podania).

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Štúdie liečby busulfánom u zvierat potvrdili reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená regenerácia funkcie ovárií pri pokračovaní v liečbe.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Klinický syndróm (slabosť, silná únava, anorexia, chudnutie, nauzea a vracanie a hyperpigmentácia kože) podobný insuficiencii nadobličiek (Addisonova choroba), ale bez biochemických dôkazov o poškodení nadobličiek, hyperpigmentácie slizníc alebo vypadávanie vlasov (pozri Poruchy kože a podkožného tkaniva) boli pozorované v niekoľkých prípadoch po predĺženej liečbe busulfánom. Syndróm v niektorých prípadoch po vysadení busulfánu odoznel.

U pacientov liečených Myleranom sa pozorovalo veľa histologických a cytologických zmien vrátane rozšírenej dysplázie postihujúcej krčok maternice, bronchiálny a iný epitel. Väčšina hlásení sa vzťahuje na dlhodobú liečbu, ale prechodné epiteliálne abnormality boli pozorované aj po krátkodobej liečbe vysokými dávkami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Akútnym toxickým účinkom, ktorý limituje dávku, je u človeka myelosupresia (pozri časť 4.8). Hlavným účinkom pri chronickom predávkovaní je myelosupresia a pancytopenia.

Liečba

Nie je známe žiadne antidotum. Pri liečbe predávkovania sa má zvážiť dialýza, pretože existuje jedno hlásenie o úspešnej dialýze busulfánu.

Počas trvania hematologickej toxicity sa má podávať primeraná podporná liečba.

Vzhľadom na to, že sa busulfán metabolizuje konjugáciou s glutatiónom, môže sa zvážiť podanie glutatiónu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, ATC kód: L01AB01.

Mechanizmus účinku

Busulfán (1,4-butanediol dimetánsulfonát) je dvojfunkčná alkylačná látka. Predpokladá sa, že väzba na DNA zohráva úlohu pri mechanizme účinku a boli izolované diguanylové deriváty, ale medzivláknové kríženie nebolo presvedčivo dokázané.

Podstata jedinečne selektívneho účinku busulfánu na granulocytopoézu nie je úplne objasnená. Aj keď ochorenie nelieči, Myleran je veľmi účinný pri redukcii celkovej granulocytovej masy zmierňujúc príznaky ochorenia a zlepšujúc klinický stav pacienta. Preukázalo sa, že Myleran je lepší ako ožarovanie sleziny z hľadiska času prežívania a udržiavania hladín hemoglobínu a je účinný pri kontrole veľkosti sleziny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť perorálneho busulfánu u dospelých vykazuje veľkú intraindividuálnu variabilitu v rozsahu od 47 % do 103 % (priemer 80 %).

Dokázalo sa, že plocha pod krivkou (AUC) a maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) busulfánu sú lineárne závislé od dávky. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 2 mg busulfánu bola AUC 125 ± 17 nanogramov.h/ml a C_{max} 28 ± 5 nanogramov/ml.

Bol hlásený čas oneskorenia medzi podaním busulfánu a jeho detekciou v plazme v hodnote až 2 hodín.

Liečba vysokými dávkami

Liek sa skúmal buď prostredníctvom plynovo-kvapalinovej chromatografie s detekciou vychytávania elektrónov alebo vysoko výkonnej kvapalinovej chromatografie (HPLC).

Po perorálnom podávaní vysokých dávok busulfánu (1 mg/kg každých 6 h. počas 4 dní) sú AUC a C_{max} u dospelých značne variabilné, ak sa však merali pomocou HPLC, hlásené hodnoty boli 8 260 nanogramov.h/ml (rozsah 2 484 až 21 090) pre AUC a 1 047 nanogramov.h/ml (rozsah 295 až 2 558) pre C_{max} , a ak sa merali pomocou plynovej chromatografie, hlásené hodnoty boli 6 135

nanogramov.h/ml (rozsah 3 978 až 12 304) pre AUC a 1 980 nanogramov.h/ml (rozsah 894 až 3 800) pre C_{max} .

Distribúcia

Hodnota distribučného objemu busulfánu u dospelých je $0,64 \pm 0,12$ l/kg.

Bolo dokázané, že busulfán podávaný vo vysokých dávkach, prechádza do cerebrospinálnej tekutiny (CSF) v koncentráciách porovnateľných s koncentraciami v plazme s priemerným pomerom medzi CSF a plazmou 1,3:1. Zistený pomer distribúcie busulfánu v slinách a plazme bol 1,1:1.

Väzbová reverzibilita busulfánu na plazmatické bielkoviny bola hlásená ako nevýznamná alebo približne 55 %. Ireverzibilná väzba lieku na krvinky bola hlásená ako 47 % a na plazmatické bielkoviny 32 %.

Biotransformácia

Metabolizmus busulfánu zahŕňa reakciu s glutatiómom, ktorá sa uskutočňuje v pečeni a je sprostredkovaná pomocou glutatión-S-transferázy.

Metabolity busulfánu v moči stanovené u pacientov liečených vysokými dávkami busulfánu boli 3-hydroxysulfolan, tetrahydrotiopen 1-oxid a sulfolan.

Eliminácia

Busulfán má priemerný eliminačný polčas medzi 2,3 a 2,8 hod. U dospelých pacientov bol dokázaný klírens busulfánu v hodnote 2,4 až 2,6 ml/min/kg. Bolo hlásené, že eliminačný polčas busulfánu sa znižuje po podaní opakovanej dávky, čo svedčí o tom, že busulfán potenciálne zvyšuje svoj vlastný metabolizmus.

Veľmi malé množstvo busulfánu (1 až 2 %) sa vylučuje močom v nezmenenej forme.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Biologická dostupnosť perorálneho busulfánu u detí vykazuje veľkú intraindividuálnu variabilitu v rozsahu od 22 % do 120 % (priemer 68 %).

Hlásený plazmatický klírens je 2- až 4-násobne vyšší u detí ako u dospelých, ak sa podáva 1 mg/kg každých 6 hodín počas 4 dní. Po dávkovaní u detí podľa telesného povrchu sú hodnoty AUC a C_{max} podobné ako hodnoty u dospelých. U detí mladších ako 15 rokov je hodnota plochy pod krivkou polovicou hodnoty u dospelých a u detí mladších ako 3 roky je štvrtinou hodnoty u dospelých.

Hodnota distribučného objemu busulfánu u detí je $1,15 \pm 0,52$ l/kg. Ak sa busulfán podával v dávke 1 mg/kg každých 6 h po dobu 4 dní, pomer medzi CSF a plazmou bol 1,02:1. Keď sa však podával v dávke 37,5 mg/m² každých 6 h po dobu 4 dní, pomer bol 1,39:1.

Obézni pacienti

Obezita zvyšuje klírens busulfánu. U obéznych pacientov sa má zvážiť dávkovanie, ktoré sa zakladá na telesnom povrchu alebo upravenej ideálnej telesnej hmotnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita, mutagenita

Bola dokázaná mutagenita busulfánu v rôznych experimentálnych systémoch vrátane baktérií (Ames Salmonella test), húb, Drosophily a vykultivovaných bunkách vyššieho lymfómu.

Cytogenetické štúdie *in vivo* na hlodavcoch ukázali zvýšenú incidenciu chromozómových aberácií v zárodočných bunkách a tiež v somatických bunkách po liečbe busulfanom.

Existujú nedostatočné dôkazy z predklinických štúdií, ktoré by určili, či busulfán má karcinogénny potenciál (pozri časť 4.4).

Reprodukčná toxikológia

Existujú dôkazy zo štúdií na zvieratách, že busulfán spôsobuje fetálne abnormality a nežiaduce účinky u mláďat, vrátane defektov svalovej a kostrovej sústavy, zníženej telesnej hmotnosti a veľkosti, poškodenia gonádového vývoja a účinkov na fertilitu.

Busulfán brzdí spermatogézu u experimentálnych zvierat. Obmedzené štúdie u samíc svedčia o tom, že busulfán má výrazný a ireverzibilný účinok na fertilitu cez depléciu oocytov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza
predželatinovaný škrob
stearát horečnatý

Filmotvorné pomocné látky

filmotvorná sústava Opadry OY-S-7322 biela obsahujúca:
hypromelóza
oxid titaničitý
triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety Myleran sú biele, filmom obalené, okrúhle bikonvexné tablety s vyrytým označením „GXEF3“ na jednej strane a „M“ na druhej strane, dodávané v jantárových sklenených liekovkách s uzáverom s ochranou pred deťmi.

Veľkosti balenia: 25 x 2 mg a 100 x 2 mg.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bezpečné zaobchádzanie s tabletami Myleran

Tablety sa nemajú deliť a ak je obal neporušený, nehrozí žiadne riziko pri zaobchádzaní s tabletami lieku Myleran.

Osoby zaobchádzajúce s Myleranom majú dodržiavať smernice o zaobchádzaní s cytotoxickými liekmi so zreteľom na prevládajúce miestne odporúčenia a/alebo pravidlá.

Likvidácia

Tablety Myleran sa bez ohľadu na odporúčania majú zlikvidovať s ohľadom na miestne pravidlá týkajúce sa likvidácie nebezpečných látok.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0239/89-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. novembra 1989
Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. októbra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023