Инструкция по применению
Милеран таблетки покрытые оболочкой 2мг n25

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Германия
Производитель: Аспен Фарма
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Бусульфан
Количество в упаковке: 25
Дозировка действующего вещества: 2 мг



Описание

Противоопухолевый препарат.

Действующее вещество

Бусульфан

Состав

бусульфан 2 мг Вспомогательные вещества: лактоза безводная, крахмал прежелатинизированный, магния стеарат. Состав оболочки: опадрай белый OY-S-7322, гипромеллоза, титана диоксид, триацетин.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Бусульфан в дозах 2-6 мг хорошо всасывается, период полувыведения составляет 2.57 ч. Показатели фармакокинетики бусульфана также изучались у пациентов, принимающих высокие дозы препарата (1 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней). Период полувыведения составлял 3.4 ч после приема первой дозы и 2.3 ч после приема последней дозы. Эти данные позволяют предположить, что бусульфан может повышать скорость своего собственного метаболизма при повторном применении. Стационарные концентрации бусульфана в плазме варьируют от 0.5 до 2.0 мкг/мл (2-8 мкмоль). Cmax составили 3.1-5.9 мкг/мл у пациента, получившего суммарную дозу 16 мг/кг, и 3.8-9.7 мкг/мл у двух пациентов, получивших суммарную дозу 20 мг/кг. У пациентов, получавших высокие дозы бусульфана, в моче были обнаружены его метаболиты: 3-гидроксисульфолан, тетрагидротиофен-1-оксид и сульфолан. Незначительное количество препарата (1-2%) выводится с мочой в неизмененном виде. При назначении в высоких дозах бусульфан проникает в спинномозговую жидкость, где его концентрации сравнимы с плазменными. Соотношение концентраций бусульфана в спинномозговой жидкости и плазме составляет в среднем 1.3 : 1. Соотношение концентраций бусульфана в слюне и плазме составляет 1.1 : 1. Степень обратимого связывания с белками плазмы варьирует: от незначительной до 55%. Степень необратимого связывания с клетками крови и белками плазмы составляет 47% и 32%.

Показания

хронический миелолейкоз в хронической фазе заболевания. Бусульфан вызывает длительную ремиссию при истинной полицитемии, особенно протекающей с выраженным тромбоцитозом. Бусульфан может быть в отдельных случаях эффективен при эссенциальной тромбоцитемии и миелофиброзе.

Способ применения и дозы

Бусульфан обычно назначают курсами или постоянно. Дозу подбирают индивидуально для каждого пациента в зависимости от клинического состояния и гематологических показателей. Если пациенту необходима доза менее 2 мг/сут (менее одной таблетки), препарат можно принимать не ежедневно, а с интервалами в один или более дней. Делить таблетку на части нельзя. Хронический миелолейкоз. Индукция ремиссии у взрослых: лечение обычно начинают сразу после установления диагноза. Доза составляет 0.06 мг/кг/сут, максимальная начальная доза составляет 4 мг/сут, ее можно назначать в один прием. Индивидуальная реакция на бусульфан вариабельна, у некоторых пациентов возможна высокая чувствительность клеток костного мозга к препарату. Во время индукции ремиссии необходимо проводить контроль анализов

крови не реже одного раза в неделю. Дозу следует повышать только при отсутствии должного эффекта через 3 недели лечения. Лечение необходимо продолжать до тех пор, пока общее число лейкоцитов не снизится до 15-25 х 109/л (обычно в течение 12-20 недель). Затем лечение можно прервать, после этого в течение еще 2 недель может происходить дальнейшее снижение числа лейкоцитов. Продолжение лечения в индукционной дозе после этого момента или после снижения числа тромбоцитов менее 100 х 109/л сопровождается значительным риском длительной и, возможно, необратимой аплазии костного мозга. Поддерживающая терапия у взрослых: Длительная ремиссия лейкоза может быть обеспечена без последующей терапии бусульфаном, дополнительные курсы лечения обычно проводят при повышении числа лейкоцитов до 50 х 109/л или при появлении симптомов заболевания. Некоторые специалисты предпочитают проводить непрерывную поддерживающую терапию. Постоянное лечение является более обоснованным при короткой продолжительности ремиссий. Цель лечения - поддержать число лейкоцитов на уровне 10-15 х 109/л, число клеток крови следует контролировать не реже одного раза в 4 недели. Обычно поддерживающая доза составляет 0.5-2 мг/сут, однако в индивидуальных случаях она может быть значительно ниже. ПРИМЕЧАНИЕ: бусульфан следует назначать в более низких дозах, если он применяется в комбинации с другими цитотоксическими средствами. Дети: Хронический миелолейкоз у детей встречается редко. Бусульфан можно применять для лечения лейкоза с филадельфийской хромосомой (Ph'-позитивного). Ювенильный Ph'-негативный вариант на терапию бусульфаном отвечает плохо. Истинная полицитемия: Обычно доза составляет 4-6 мг/сут, лечение проводится в течение 4-6 недель под тщательным контролем числа клеток крови, особенно тромбоцитов. При развитии рецидивов может быть возобновлена курсовая терапия или в качестве альтернативы может проводиться поддерживающая терапия в дозе, составляющей приблизительно половину индукционной дозы. Если лечение полицитемии в основном осуществляется путем венесекций, то для контроля числа тромбоцитов могут быть назначены короткие курсы. Миелофиброз: Обычно начальная доза составляет 2-4 мг/сут бусульфана. Необходим тщательный контроль гематологических показателей, учитывая очень высокую чувствительность клеток костного мозга при миелофиброзе. Эссенциальная тромбоцитемия: Обычно доза составляет 2-4 мг/сут. Лечение следует прекратить, если общее число лейкоцитов снижается менее 5 х 109/л или число тромбоцитов составляет менее 500 х 109/л.

Противопоказания

пациентам с ранее выявленной резистентностью к бусульфану, пациентам с гиперчувствительностью к любому компоненту данного препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Тератогенные свойства: бусульфан оказывал тератогенное действие в исследованиях у животных и обладает потенциальными тератогенными свойствами у человека. Описаны несколько случаев врожденных пороков, которые необязательно были связаны с бусульфаном, применение препарата в третьем триместре беременности может сопровождаться нарушением роста плода. В то же время известно много случаев рождения здоровых детей после воздействия бусульфана in vivo даже во время первого триместра беременности. Женщинам, принимающим данный препарат, не рекомендуется кормить ребенка грудью.

Побочные действия

В отношении этого препарата нет современных клинических данных, которые можно было бы использовать для определения частоты побочных эффектов. Частота побочных эффектов может варьироваться в зависимости от полученной пациентом дозы Бусульфана, а также от используемых в комбинации с ним других препаратов. По частоте побочные эффекты были разделены на следующие категории: очень частые: ⩾ 1:10, частые: ⩾ 1:100 и Со стороны кроветворной и лимфатической системы: очень частые: дозозависимое угнетение костного мозга, проявляющееся лейкопенией и особенно тромбоцитопенией, редкие: апластическая анемия, обычно после длительного применения стандартных доз, а также при использовании высоких доз бусульфана. Со стороны нервной системы: редкие: судороги при использовании высоких доз, очень редкие: тяжелая миастения. Со стороны органов зрения: редкие: изменения хрусталика и катаракта, которые могут быть двусторонними, истончение роговицы наблюдалось после трансплантации костного мозга, которой предшествовала терапия высокими дозами бусульфана. Со стороны сердца: частые: тампонада сердца у пациентов с талассемией, получающих высокие дозы бусульфана. Со стороны органов дыхания, органов грудной клетки и средостения: редкие: интерстициальный фиброз легких. Диффузный интерстициальный фиброз легких с прогрессирующей одышкой и стойким непродуктивным кашлем возникает редко, обычно после длительного лечения в течение нескольких лет. Гистологические признаки включают атипичные изменения эпителия альвеол и бронхиол и присутствие гигантских клеток с крупными гиперхроматическими ядрами. В случае обнаружения токсического поражения легких, прогноз, даже, несмотря на отмену бусульфана, неблагоприятный - в этой ситуации пользы от применения кортикостероидов мало. Интерстициальный фиброз легких обычно развивается постепенно, но может иметь и острое течение. Эта легочная патология может

осложняться инфекциями. Описаны также оссификация и дистрофическая кальцификация легких. Не исключено, что последующая лучевая терапия может усиливать субклиническое поражение легких, вызванное бусульфаном. Другие цитотоксические препараты могут вызывать аддитивное токсическое поражение легких. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые: тошнота, рвота, диарея и изъязвление слизистой оболочки полости рта при использовании высоких доз бусульфана. Вероятно, симптомы можно облегчить путем применения дробных доз. Гепатобилиарные нарушения: очень частые: гипербилирубинемия, желтуха, окклюзия печеночных вен и центролобулярный синусоидальный фиброз с гепатоцеллюлярной атрофией и некрозом при использовании высоких доз, редкие: холестатическая желтуха и нарушения функции печени при использовании обычных доз, центролобулярный синусоидальный фиброз. Считается, что в обычных терапевтических дозах бусульфан не оказывает значимого токсического действия на печень. Вместе с тем, ретроспективный анализ патологоанатомических данных о пациентах, которые получали низкую дозу бусульфана не менее двух лет по поводу хронического гранулоцитарного лейкоза, выявил наличие центролобулярного синусоидального фиброза. Комбинация бусульфана и тиогуанина оказывает сильное токсическое действие на печень. Со стороны кожи и подкожных тканей: частые: алопеция при лечении высокими дозами, гиперпигментация, редкие: алопеция при использовании обычных доз, кожные реакции, включая крапивницу, многоформную эритему, узловатую эритему, позднюю кожную порфирию, сыпь аллопуринолового типа, а также чрезмерную сухость и ломкость кожи с полным ангидрозом, сухость слизистых оболочек полости рта и хейлоз, синдром Шегрена. Более выраженные лучевые изменения кожи у пациентов, получающих лучевую терапию вскоре после лечения высокими дозами бусульфана. Описаны случаи гиперпигментации, в частности у темнокожих пациентов. Зачастую она наиболее выражена на шее, верхней части туловища, сосках, на животе и в ладонных складках. Гиперпигментация может быть частью клинического синдрома. Со стороны почек и мочевыводящих путей: частые: геморрагический цистит при лечении высокими дозами в комбинации с циклофосфамидом. Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень частые: угнетение функции яичников и аменорея с симптомами менопаузы у пациенток в пременопаузе при лечении высокими дозами, тяжелая и стойкая недостаточность яичников, включая отсутствие половой зрелости после введения высоких доз молодым девушкам и девочкам, не достигшим подросткового возраста. Стерильность, азооспермия и атрофия яичек у мужчин, получающих бусульфан, нечастые: угнетение функции яичников и аменорея с симптомами менопаузы у пациенток в пременопаузе при лечении обычными дозами. В очень редких случаях наблюдалось восстановление функции яичников при продолжении лечения, очень редкие: гинекомастия. Исследование бусульфана в опытах на животных выявило его

токсическое действие на репродуктивную систему. Нарушения общего характера: очень редкие: клинический синдром (слабость, сильная усталость, анорексия, снижение массы тела, тошнота и рвота, гиперпигментация кожи), напоминающий адреналовую недостаточность (болезнь Аддисона), но без биохимических признаков угнетения надпочечников, гиперпигментации слизистых оболочек и выпадения волос, редкие: распространенная дисплазия эпителия (наблюдается в редких случаях после длительной терапии бусульфаном). Этот синдром иногда исчезает после отмены бусульфана. У пациентов, леченных бусульфаном, обнаружены многочисленные гистологические и цитологические изменения, включая распространенную дисплазию эпителия шейки матки, бронхов и эпителия иной локализации. В большинстве случаев такие изменения возникают в результаты длительной терапии, однако транзиторные аномалии эпителия описаны и после кратковременного лечения высокими дозами.

Передозировка

Симптомы: проявлением острой дозолимитирующей токсичности бусульфана у человека является миелосупрессия. Если бусульфан применяют в высокой дозе в сочетании с трансплантацией костного мозга, то дозолимитирующим фактором становится токсическое действие на желудочно-кишечный тракт с поражением слизистых оболочек, тошнотой, рвотой, диареей и анорексией. Основное проявление хронической передозировки препарата - угнетение функции костного мозга и панцитопения. Лечение: антидот неизвестен. Сведений о возможной эффективности диализа нет. При наличии признаков токсического действия на гемопоэз проводят соответствующую симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими препаратами

Сочетание бусульфана с другими пульмонотоксичными цитостатическими препаратами может усиливать токсическое действие на ткань легких. Назначение фенитоина пациентам, принимающим высокие дозы бусульфана, может привести к снижению эффекта последнего. Одновременное применение бусульфана и итраконазола может снижать клиренс бусульфана.

Особые указания

Бусульфан является цитотоксическим средством, которое следует использовать только под контролем врачей, имеющих опыт применения подобных препаратов. При интактной наружной оболочке использование таблеток бусульфана не представляет риска. Таблетки не следует делить на части. При использовании таблеток бусульфана следует выполнять рекомендации по применению цитотоксических препаратов. Бусульфан следует отменить при появлении признаков токсического действия на

ткань легких. Как правило, бусульфан не применяют в комбинации с радиотерапией или вскоре после проведения курса радиотерапии. Бусульфан не эффективен в стадии бластной трансформации. Если пациенты с возможным токсическим поражением легких нуждаются в проведении общей анестезии, то концентрацию вдыхаемого кислорода следует поддерживать на наиболее низком безопасном уровне, в послеоперационном периоде необходимо тщательно контролировать и поддерживать функцию внешнего дыхания. У пациентов с хроническим миелолейкозом нередко отмечаются гиперурикемия и/или гиперурикозурия, которые следует устранить перед назначением бусульфана. Во время лечения бусульфаном необходима профилактика гиперурикемии и мочекислой нефропатии, включая потребление достаточного количества жидкости и применение аллопуринола. Следует соблюдать особую осторожность при применении бусульфана для лечения истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии, учитывая канцерогенные свойства препарата. При указанных заболеваниях не рекомендуется применять бусульфан у пациентов молодого возраста или при отсутствии симптомов. Если назначение бусульфана необходимо, то курсы терапии должны быть как можно короче. При лечении высокими дозами бусульфана пациентам следует принимать противосудорожные препараты с профилактической целью, предпочтительнее назначать препараты бензодиазепинового ряда, чем фенитоин. При одновременном приеме бусульфана и итраконазола следует тщательно контролировать состояние пациента с целью своевременного выявления признаков интоксикации бусульфаном. Мониторирование: во время лечения бусульфаном необходимо регулярно проводить контроль общего анализа крови во избежание выраженной миелосупрессии и необратимой аплазии костного мозга. Мутагенные и канцерогенные свойства: у пациентов, принимавших бусульфан, отмечались различные хромосомные аберрации. По заключению ВОЗ, существует причинно-следственная связь между воздействием бусульфана и развитием рака. У пациентов, принимавших бусульфан в течение длительного времени, выявляли распространенную эпителиальную дисплазию, некоторые изменения были сходны с предраковыми. У нескольких пациентов, получавших бусульфан, описаны случаи развития злокачественных опухолей. Имеются данные, свидетельствующие о том, что бусульфан, как и другие алкилирующие средства, оказывает лейкозогенное действие. Хотя острый лейкоз, вероятно, является компонентом естественного течения истинной полицитемии, длительная терапия алкилирующим средством может повысить риск его развития. Тератогенные свойства: бусульфан оказывал тератогенное действие в исследованиях у животных и обладает потенциальными тератогенными свойствами у человека. Описаны несколько случаев врожденных пороков, которые необязательно были связаны с бусульфаном, применение препарата в третьем триместре беременности может сопровождаться нарушением роста плода. В то же время известно много случаев рождения здоровых

детей после воздействия бусульфана in vivo даже во время первого триместра беременности. Фертильность: у женщин в пременопаузе часто наблюдается подавление функции яичников и аменорея с симптомами менопаузы. В редких случаях отмечалось восстановление функции яичников при продолжении лечения. Лечение высокими дозами бусульфана девочек в детском и подростковом возрасте приводило к недостаточности функции яичников, включая отсутствие пубертатного периода. Бусульфан нарушает сперматогенез в эксперименте у животных, у мужчин описаны случаи стерильности, азооспермии и атрофии яичек. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами Нет данных о влиянии бусульфана на способность управлять машиной и работать со сложным оборудованием. Учитывая фармакологические свойства препарата, такое влияние маловероятно.