

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MYLERAN™ 2 mg film kaplı tablet
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablette: 2 mg busulfan

Yardımcı maddeler:

Anhidr Laktoz 92.5 mg (inek sütü)

Diğer yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, film kaplı, bikonveks tabletler; bir yüzünde 'GF EF3' ve diğer yüzünde 'M' baskılı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MYLERAN kronik myeloid lösemnin kronik fazının palyatif tedavisinde endikedir.

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

MYLERAN özellikle belirgin trombositozu olan olgularda, polisitemi verada uzun süreli remisyon oluşturmada etkilidir.

MYLERAN, bazı seçilmiş esansiyel trombositemi ve miyelofibroz vakalarında da yararlı olabilir.

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 gözlem 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.

Progenitör 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 siklofosfamid verilir.

• Pediyatik popülasyon:

Busulfanın çocuklar için tavsiye edilen dozu 480-600 mg/m² vücut yüzey alanında kümülatif dozdur. Hemopoetik kök hücre transplantasyonundan önce koşullandırma için normal dozaj planı nakilden yedi gün önce başlayarak 4 gün her 6 saatte bir 30-37,5 mg/m²'dir (bkz. Bölüm 5.2). Siklofosfamid dozu yetişkinlerle aynıdır.

Kronik myeloid 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. İstenmeyen etkiler ve 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Pediyatrik popülasyon: Kronik granülositik lösemi pediatri yaş grubunda nadiren görülür. Philadelphia 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 tedavi kürü uygulanabilir.

Miyelofibrozu

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 5x10⁹/L'nin altına veya trombosit sayısı 500x10⁹/L'nin altına düşerse tedavi durdurulmalıdır.

Uygulama şekli:

MYLERAN bir miktar su ile yutulmalıdır. MYLERAN bölünmemelidir.

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 (bkz. Bölüm 6.6).

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"

Geriyatrik popülasyon:

MYLERAN'ın yaşlılarda kullanımı için klinik veriler bulunmamaktadır.

Obez hastalar:

Obez hastalarda doz yüzey vücut alanına göre veya ideal kiloya göre ayarlanarak verilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Busulfana dirençli olduğu bilinen hastalarda MYLERAN kullanılmamalıdır. MYLERAN daha önce busulfan veya bileşenlerine aşırı duyarlılık reaksiyonu göstermiş hastalara verilmemelidir (bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

MYLERAN sadece uygulamadan sonra klinik biyokimyasal ve hematolojik etkilerinin düzenli olarak izlenebildiği tesislerde uzman onkoloji servisinin gözetiminde tatbik edilmelidir.

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

MYLERAN solunum yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Her bir hastada pulmoner fonksiyon düzenli olarak kontrol edilmelidir. Hastada akciğer toksisitesi gelişirse MYLERAN tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

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 miyeloid 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.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır; ancak busulfanın bir kısmı idrara geçtiğinden bu hastalarda doz değişikliği önerilmez. Yine de dikkatli olunması tavsiye edilir.

MYLERAN karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Busulfanın başlıca karaciğerden metabolize edilmesi nedeniyle önceden karaciğer fonksiyon yetmezliği, bilhassa ağır hepatik yetmezliği olan hastalarda busulfan kullanıldığında dikkatli bir gözlem yapılmalıdır.

Mutad doz tedavisi: Mutad doz busulfan tedavisi ile birlikte, itrakonazol veya metronidazol verilen hastalar busulfan toksisitesinin belirtileri açısından takip edilmelidir. Bu ilaçlar busulfan ile birlikte verildiğinde haftalık kan sayımı ölçümleri yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Yüksek doz tedavisi (Hemopoetik Kök Hücre Nakli için kullanıldığında): Eğer yüksek dozda MYLERAN veriliyorsa (bkz. Bölüm 4.9), hastalara fenitoinden çok tercihen bir benzodiazepin ile profilaktik antikonvülsan tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Yüksek dozda MYLERAN ile birlikte itrakonazol veya metronidazol verildiğinde busulfan toksisite riskinin arttığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5). 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 toksisitelere insidans azalması gözlenmiştir.

Busulfan tedavisi ile kemik iliği depresyonu, özellikle trombositopeni görülür. Busulfan tedavisi önceden uygulanan radyoterapi veya diğer sitotoksik ilaçlar nedeniyle kemik iliği rezervi çok az olan hastalarda azami dikkat gösterilmek koşulu ile kullanılmalıdır. Uygulama trombosit sayısında keskin bir düşüş olduğunda veya purpura geliştiğinde derhal kesilmelidir. Günlük 4 mg'dan daha yüksek dozaj trombositopeni riskinde artış veya geri dönüşümsüz kemik iliği depresyonu ile ilişkilidir.

Oogenez ve spermatogenez:

Busulfan oogenez ve spermatogenez ile ilişkilidir. Her iki cinsiyette de kısırlığa neden olabilir. Busulfan ile tedavi gören erkekler tedaviden önce sperm saklanması hakkında bilgilendirilmelidirler (bkz. İstenmeyen etkiler.)

İzleme: Aşırı miyelosupresyon olasılığını ve irreversibl kemik iliği aplazisi riskini önlemek için tedavi boyunca kan sayımlarının kontrolüne çok dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Hepatik veno-oklüzif hastalık busulfan tedavisi süresince ortaya çıkabilen majör bir komplikasyondur. Önceden radyoterapi alan hastalar, üç ya da daha fazla kemoterapi kürü alanlar, veya progenitör hücre transplantı öncesinde riski artırabilir.

Myleran Tabletlerin Güvenli Kullanımı: Bölüm 6.6'ya bakınız.

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 epitelial displazi gözlenmiştir.

MYLERAN verilen hastalarda malign 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 (bkz. Bölüm 5.3). Daha genç ve asemptomatik hastalarda bu endikasyonlarda busulfan kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer ilacın gerekli olduğu düşünülüyorsa tedavi kürleri mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı organizma aşılı ile aşılama bağışıklığı baskılanmış kişilerde önerilmez(bkz. Bölüm 4.4).

Pulmoner toksisiteye neden olan diğer sitotoksiklerin aditif etkisi olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Yüksek dozda MYLERAN (bkz. Bölüm 4.9) 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 (1200 mg, günde üç defa 400 mg verilerek) ile kombinasyonda, busulfan değerleri yaklaşık % 80 artar (bkz Bölüm 4.4). 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 (bkz. Bölüm 4.4).

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.

Parasetamol kan ve dokularda glutatyon seviyelerini azaltır ve bu yüzden birlikte kullanıldığında busulfan klerensi azalır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda Busulfan-Melfalanın (BuMel) birlikte kullanıldığı tedavi rejimi için, son oral busulfan uygulamasından 24 saatten daha kısa bir süre sonra melfalan uygulanmasının toksisite gelişimini etkileyebileceği bildirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

MYLERAN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik sırasında MYLERAN kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Hayvanlarda yapılmış çalışmalarda (bkz. Bölüm 5.3) teratojenik etki potansiyeline sahipken, gebeliğin ikinci yarısında maruz kalma, yavrularda doğurganlığın bozulmasına neden olmuştur. Her vakada, ilacın anneye potansiyel yararı ile fötusa olası riski tartılmalıdır.

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 kalmış olsa da doğan birçok çocuğun normal görünümüne sahip olduğu bildirilmiştir.

İnsanlardaki potansiyel risk tam olarak bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

MYLERAN kadınlarda over fonksiyonunu baskılayabilir ve amenoreye, erkeklerde spermatogenez baskılanmasına sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.3).

Her iki cinsiyette de kısırlığa neden olabilir. Kadınlarda busulfan şiddetli ve devamlı yumurtalık baskılanmasına, genç kızlarda ve ön-ergenlikte yüksek dozlarda uygulandıktan sonra puberteye erişmede başarısızlık ile sonuçlanabilir. Erkeklerde de busulfan alan hastalarda erkek infertilitesi, azospermi, ve testislerde atrofiye neden olabilir.

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

Bu ilaç için istenmeyen etkilerin sıklığını tayin etmeyi desteklemede kullanılacak modern klinik dokümantasyon yoktur. İstenmeyen etkilerin sıklığı alınan doza ve birlikte verildiği diğer terapötik ilaçlara bağlı olarak değişebilir.

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: Onkoloji tedavisinde sekonder akut lösemi (bkz. Bölüm 4.4)

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları*

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

Seyrek: Aplastik anemi (bkz. Bölüm 4.9)

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Yüksek dozda; nöbet (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Çok seyrek: Myastenia gravis

Göz hastalıkları

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

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Yüksek dozda; talasemili hastalarda kardiyak tamponad

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları*

Çok yaygın: Yüksek dozda; idyopatik pnömoni sendromu

Yaygın: Uzun süreli mutad dozları takiben interstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Yüksek dozda; bulantı, kusma, diyare ve ağızda ülserasyon (bkz. bölüm 4.9)

Seyrek: Mutad dozlarda; bulantı, kusma, diyare ve ağızda ülserasyon; bölünmüş dozlarda kullanıldığında olasılıkla azalabilir. Ağızda kuruluk

Bilinmiyor: Diş hipoplazisi

Hepato-biliyer hastalıkları*

Çok yaygın: Yüksek dozda; hiperbilirubinemi, sarılık, vena-oklüzif karaciğer hastalığı (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) ve hepatik atrofi ve hepatik nekrozla birlikte biliyer fibroz.

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları*

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

Seyrek: Mutad dozlarda alopesi, ürtiker, eritema multiforme, eritema nodosum, porfiriya non-akut, döküntü, deride tam anhidroz ile cilt kuruluğu ve tam anhidroz şiloz ile cilt hassasiyeti, Sjögren sendromu. Yüksek dozda busulfan verilmesinden sonra radyoterapi uygulanan hastalarda deri hasarında radyasyon etkisinin artışı.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Yüksek dozda siklofosfamid ile kombinasyonda hemorajik sistit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları*

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

Yaygın olmayan: Mutad dozlarda menopo- öncesi hastalarda yumurtalık bozuklukları ve adet yokluğu (amenore) ile birlikte menopo- semptomları.

Çok seyrek: Jinekomasti.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar*

Seyrek: Displazi

*Seçilmiş advers olayların tanımı

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları

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

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yüksek veya mutad doz tedavisini takiben tipik olarak anormal pulmoner fizyoloji bulgularıyla birlikte spesifik olmayan kuru öksürük, dispne ve hipoksi şeklinde pulmoner toksisite görülür. Daha sonra uygulanan radyoterapi busulfan nedenli sublinik akciğer harabiyetini artırabilir. Diğer sitotoksik ajanlar ilave akciğer toksisitesine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5). Bir kez pulmoner toksisite yerleşirse busulfan kesilmesine rağmen prognoz iyi değildir ve kortikosteroidlerin faydalı olduğuna dair çok az bilgi mevcuttur.

İdyopatik pnömoni sendromu enfeksiyöz olmayan diffüz pnömoni olup genellikle allojenik veya olog hemopoetik transplant öncesi yüksek doz busulfan hazırlayıcı tedavisinden sonra üç ay içinde meydana gelir. Bazı vakalarda bronkolavaj sonrası diffüz alveolar hemoraji 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 fibroze 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 epitelyumda atipik değişiklikler bulunur. Akciğer patolojisi süperempoze enfeksiyonlarla komplike olabilir. Pulmoner ossifikasyon ve distrofik kalsifikasyon görüldüğü de bildirilmiştir.

Hepatobiliyer hastalıklar

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

Busulfan ve tiyoguanin kombinasyonu önemli oranda hepatotoksisite ile ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.5).

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Özellikle esmer tenlilerde olmak üzere hiperpigmentasyon görülür. Bu durum sıklıkla boyun, üst gövde, meme uçları, karın ve avuç içi kıvrımlarında belirgindir. Hiperpigmentasyon bir

linik sendromunun bir belirtisi olarak da görülebilir (bkz. Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar).

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Hayvanlarda busulfan tedavisi çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Çok nadir durumlarda, tedaviye devamla over fonksiyonunun düzeldiği bildirilmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar

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 doku hastalıkları) uzun süreli busulfan tedavisini takiben az sayıda olguda görülmüştür. Bu sendrom bazen busulfan tedavisi kesilince düzelir.

Busulfanla 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 (bkz. Bölüm 4.9).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptom ve bulgular: MYLERAN'ın akut doz-sınırlayıcı toksisitesi miyelosupresyondur (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Kronik doz aşımında kemik iliği depresyonu ve pansitopeni asıl toksik etkileridir.

Yüksek doz MYLERAN kemik iliği naklinde kullanılıyorsa (MLERAN'ın mutlak toplam dozu diğer ilaçlarla birlikte kombine halde verildiğinde, oral olarak birbirini takip eden 4 günde (3,5 ila 4 mg/kg/gün, bölünmüş dozlar halinde) oral olarak verilen 14 ila 16 mg/kg'dır, gastro-intestinal toksisite doza bağlı olarak mukozit, bulantı, kusma, ishal ve anoreksidir.

Tedavi: Bilinen bir antidotu yoktur. Busulfanın diyalizi ile ilgili başarılı bir bildirim olduğu için aşırı doz tedavisinde diyaliz düşünülmelidir. Hematolojik toksisite sırasında uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Busulfan glutasyon konjugasyonu ile metabolize edildiğinden, glutasyon uygulaması düşünülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Antineoplastik ve İmmünomodülatör ilaçlar; alkil sülfonatlar
ATC kodu : L01AB01

Etki mekanizması

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, granülositopoz üzerindeki selektif etkisini nasıl gösterdiği tam olarak anlaşılmamıştır. Busulfan, tamamen tedavi edici olmamasına rağmen, total granülosit kütlelerini azaltmakta 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 (ortalama %80) değişkenlik gösterir. Busulfan eğri altındaki alan (EAA) ve doruk plazma konsantrasyonları (C_{maks}) doğrusal olarak doza bağlıdır. 2 mg oral dozu takiben busulfan EAA ve C_{maks} 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 C_{maks} değerleri yüksek derecede değişkenlik gösterir; ancak HPLC ile ölçüldüğünde sırasıyla 8260 nanogram. saat/ml (yayımlım 2484 ila 21090) ve 1047 nanogram/ml (yayımlım 295 ila 2558) ve gaz kromatografi ile ölçüldüğünde sırasıyla 6135 nanogram.saat/ml (yayımlımı 3978 ila 12304) ve 1980 nanogram/ml'dir (yayımlımı 894 ila 3800).

Dağılım:

Busulfanın yetişkinlerde dağılım hacmi $0,64 \pm 0,12$ L/kg'dır.

Busulfan yüksek dozda verildiğinde beyin omurilik sıvısına(BOS) plazma ile karşılaştırılabilir oranlarda geçer: ortalama BOS: plazma oranı:1,3:1. Tükürük: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

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda oral busulfan biyoyararlanımı %22 den %120'ye varan aralıkta (ortalama %68) 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 görülen benzer EAA ve C_{maks} değerleri görülmüştür. 15 yaş altı çocuklarda EAA'nın yetişkinlerdekinin yarısı ve 3 yaş altındaki çocuklarda yetişkinlerdekinin dörtte biri olduğu gösterilmiştir.

Busulfanın çocuklardaki dağılım hacmi $1,15 \pm 0,52$ 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/m² dozda verildiğinde oran 1,39:1'dir.

Obez hastalar:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Mutajenite

Bakteriler (Ames Salmonella testi), mantar, Drosophila ve fare lenf hücreleri kültürü dahil çeşitli deneysel sistemlerde busulfanın mutajenik olduğu gösterilmiştir. Kemirgenlerde *in vivo* sitogenetik çalışmalarda busulfan tedavisinden sonra hem üreme hücrelerinde hem de somatik hücrelerde kromozom sapmalarının sıklığının arttığı gösterilmiştir.

Karsinojenite

Busulfanın karsinojenik potansiyele sahip olduğunu belirlemek için klinik öncesi çalışmalardan elde edilmiş yeterli kanıt yoktur (bkz. Bölüm 4.4).

Teratojenite

Hayvan çalışmaları ile busulfanın fetal anomalilere ve yavrularda kas-iskelet sistemi bozuklukları, vücut ağırlığında ve boyutunda azalma, gonadal gelişimde yetersizlik ve fertilitte üzerine etkiler dahil advers etkilere yol açtığı kanıtlanmıştır.

Fertilite

Busulfan deney hayvanlarında spermatogenezi etkiler. Dişi hayvanlardaki sınırlı sayıda çalışmalarda busulfan oosit baskılanması suretiyle fertilitte üzerine bariz ve geri dönüşümsüz etki göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Anhidr laktoz (inek sütü)

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 niteliđi ve içeriđi

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

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

Busulfan tabletlerin güvenli kullanımı:

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

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boŐalan i ambalajlarının atıkları **TEHLİKELİ ATIKTIR** ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resm Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliđine göre yapılır.

İmha:

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD DanıŐmanlık, Tıbbi rnler ve Tanıtım Hizmetleri A.Ő.
Büyükdere Cad No 127 Astoria İŐ Merkezi A Blok K 8 Esentepe, ŐiŐli- İstanbul

Tel no:0 212 340 76 84

8. RUHSAT NUMARASI

28.09.2011-132/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

28.09.2011

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ