

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Бусульфан-РУС

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 008807-140723
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бусульфан-РУС

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование:
бусульфан

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит:

Действующее вещество: бусульфан – 6,0 мг.

Вспомогательные вещества:

N,N-диметилацетамид – 0,33 мл, полиэтиленгликоль 400 – 0,67 мл.

Описание: прозрачная, бесцветная жидкость

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкилирующие соединения; алкилсульфонаты.

Код АТХ: L01AB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Бусульфан является высокоактивным цитотоксическим препаратом и бифункциональным алкилирующим агентом. В водных средах высвобождение метансульфонатных групп приводит к образованию ионов карбония, которые могут алкилировать ДНК, что считается важным биологическим механизмом его цитотоксического действия.

Клиническая эффективность и безопасность

Бусульфан в комбинации с циклофосфамидом

Взрослые пациенты:

Документальное подтверждение безопасности и эффективности бусульфана в комбинации с циклофосфамидом в схеме ВuСy2 перед проведением стандартной аллогенной и/или аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) получено в двух клинических исследованиях (ОМС-BUS-4 и ОМС-BUS-3).

Было проведено два проспективных, односторонних, открытых, неконтролируемых исследования II фазы у пациентов с заболеваниями крови, большинство из которых имели прогрессирующие заболевания или заболевания на поздних стадиях.

Заболевания включали: острый лейкоз после первой ремиссии при первом или последующем рецидиве, в первой ремиссии (высокий риск) или неэффективности индукции; хронический миелоидный лейкоз в хронической и прогрессирующей фазе; первичная рефрактерная или резистентная рецидивирующая болезнь Ходжкина или неходжкинская лимфома и миелодиспластический синдром.

Пациенты получали дозы 0,8 мг/кг бусульфана каждые 6 часов, всего 16 доз, с последующим применением циклофосфамида в дозе 60 мг/кг, один раз в день в течение двух дней (схема BuCy2).

Основными показателями эффективности в этих исследованиях были: миелоабляция, приживление трансплантата, рецидивирование и выживаемость.

В обоих исследованиях все пациенты получали режим дозирования бусульфана 16/16. Ни один пациент не прекратил лечение из-за нежелательных реакций, связанных с применением бусульфана.

У всех пациентов наблюдалась выраженная миелосупрессия. Время до достижения абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ составляло 13 дней (диапазон 9-29 дней) у пациентов после аллогенной трансплантации (ОМС-BUS-4) и 10 дней (диапазон 8-19 дней) у пациентов после аутологичной трансплантации (ОМС-BUS-3). У всех пригодных для оценки пациентов отмечалось приживление трансплантата. Не отмечалось первичного или вторичного отторжения трансплантата. Общая смертность и смертность без рецидивирования более чем через 100 дней после трансплантации составляла (8/61) 13 % и (6/61) 10 % у пациентов после аллогенной трансплантации, соответственно. В течение того же периода у аутологичных реципиентов не отмечалось случаев смерти.

Бусульфан в комбинации с флударабином

Взрослые пациенты:

Документальное подтверждение безопасности и эффективности бусульфана в комбинации с флударабином перед проведением аллогенной ТГСК получено из обзора литературы 7 опубликованных исследований с участием 731 пациента с миелоидными и лимфоидными гемобластозами, сообщавших о применении внутривенных инфузий бусульфана, вводимых один раз в день вместо четырех введений в день.

Пациенты получали режим кондиционирования, основанный на введении флударабина с последующим введением однократной суточной дозы 3,2 мг/кг бусульфана в течение 2 или 3 дней подряд. Общая доза бусульфана на одного пациента составила от 6,4 мг/кг до 9,6 мг/кг.

Комбинация бусульфана с предварительным применением флударабина (FB) обеспечивала достаточную миелоабляцию, модулируемую интенсивностью режима кондиционирования за счет изменения количества дней инфузии бусульфана. Показатели быстрого и полного приживления трансплантата у 80-100 % пациентов регистрировали в большинстве исследований. В большинстве публикаций сообщалось о полном донорском химеризме через 30 дней у 90-100 % пациентов. Долгосрочные результаты подтвердили, что эффективность сохранялась без неожиданных эффектов.

Стали известны данные недавно завершеного проспективного многоцентрового исследования 2 фазы, включавшего 80 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом различных гемобластозов, которые подвергались алло-ТГСК в сочетании с режимом кондиционирования сниженной интенсивности FB (3 дня бусульфана). В этом исследовании у всех пациентов, кроме одного, отмечалось приживление трансплантата через медианное время, составляющее 15 дней (диапазон 10-23 дня), после алло-ТГСК. Совокупная частота восстановления нейтрофилов на 28 день составила 98,8 % (95 % ДИ 85,7-99,9 %). Приживление тромбоцитов происходило в среднем через медианное время, составляющее 9 дней (диапазон 1-16 дней), после алло-ТГСК.

Показатель общей выживаемости (ОВ) через 2 года составил 61,9 % (95 % ДИ 51,1-72,7 %). Через 2 года совокупная частота безрецидивной смертности (БРС) составила 11,3 % (95 % ДИ 5,5-19,3 %), и частота рецидивирования или прогрессирования после алло-ТГСК составила 43,8 % (95 % ДИ 31,1-55,7 %). Оценка Каплана-Мейера DFS (выживаемости без признаков заболевания) через 2 года составляла 49,9 % (95 % ДИ 32,6-72,7).

Дети:

Документальное подтверждение безопасности и эффективности бусульфана в комбинации с циклофосфамидом в схеме BuCy4, или с мелфаланом в схеме BuMel, перед проведением стандартной аллогенной и/или аутологичной ТГСК, получено в клиническом исследовании F60002 IN 101 G0.

Пациенты получали дозировку, указанную в разделе «Способ применения и дозы».

У всех пациентов наблюдалась выраженная миелосупрессия. Время до достижения АЧН более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ составляло 21 день (диапазон 12-47 дней) у пациентов после аллогенной трансплантации и 11 дней (диапазон 10-15 дней) у пациентов после аутологичной трансплантации. У всех детей отмечалось приживление трансплантата. Не отмечалось первичного или вторичного отторжения трансплантата. 93 % пациентов после аллогенной трансплантации демонстрировали полный химеризм. В течение первых 100 дней после трансплантации и до одного года после трансплантации не отмечалось случаев смерти, связанных с режимом лечения.

Фармакокинетика

Было проведено исследование фармакокинетики бусульфана. Представленная информация о биотрансформации и элиминации основана на бусульфанах для перорального применения.

Фармакокинетика у взрослых пациентов

Абсорбция

Фармакокинетика бусульфана для внутривенного введения была исследована у 124 пригодных для оценки пациентов после внутривенной 2-часовой инфузии, в общей сложности 16 доз в течение четырех дней. После внутривенной инфузии бусульфана достигается немедленная и полная доступность дозы. При сравнении концентраций в плазме крови у взрослых пациентов, получавших бусульфана перорально и внутривенно в дозах 1 мг/кг и 0,8 мг/кг, соответственно, отмечалась схожая экспозиция. Низкая межиндивидуальная (коэффициент вариации (CV) = 21 %) и внутрииндивидуальная (CV = 12 %) вариабельность экспозиции бусульфана у пациентов была продемонстрирована при проведении популяционного фармакокинетического анализа у 102 пациентов.

Распределение

Конечный объем распределения V_z варьировался от 0,62 до 0,85 л/кг.

Концентрации бусульфана в спинномозговой жидкости сопоставимы с концентрациями в плазме крови, хотя эти концентрации, вероятно, недостаточны для противоопухолевой активности.

Обратимое связывание с белками плазмы составило около 7 %, в то время как необратимое связывание, в первую очередь с альбумином, составило около 32 %.

Биотрансформация

Бусульфана метаболизируется главным образом путем конъюгации с глутатионом (спонтанной и опосредованной глутатион-S-трансферазой). Конъюгат глутатиона далее

метаболизмуется в печени путем окисления. Считается, что ни один из метаболитов значимо не влияет ни на эффективность, ни на токсичность.

Элиминация

Общий клиренс в плазме крови составлял 2,25-2,74 мл/мин/кг. Конечный период полувыведения составил от 2,8 до 3,9 часа.

Приблизительно 30 % введенной дозы экскретируется с мочой в течение 48 часов с 1 % неизмененного бусульфана. Элиминация с калом незначительна. Необратимое связывание с белками может объяснять неполное восстановление. Не исключается участие метаболитов длительного действия.

Линейность

После внутривенного введения бусульфана в дозе до 1 мг/кг отмечалось дозопропорциональное увеличение экспозиции бусульфана.

По сравнению со схемой введения четыре раза в день, схема введения один раз в день характеризуется более высокой максимальной концентрацией, отсутствием кумуляции препарата и периода отмывки (без концентрации циркулирующего бусульфана) между следующими друг за другом введениями. Обзор литературы позволяет провести сравнение фармакокинетических серий, выполненных в рамках одного исследования или между исследованиями, и продемонстрировать неизменные дозозависимые параметры фармакокинетики независимо от дозировки или схемы введения. По-видимому, рекомендованная внутривенная доза бусульфана, вводимая либо в виде одиночной инфузии (3,2 мг/кг), либо в виде 4 отдельных инфузий (0,8 мг/кг), обеспечивала одинаковую ежедневную экспозицию в плазме с аналогичной межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельностью. В результате контроль площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) бусульфана при внутривенном введении в пределах терапевтического диапазона не изменяется, и была продемонстрирована аналогичная целевая эффективность этих двух схем введения.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

В литературных публикациях о бусульфанае предлагается терапевтический диапазон AUC от 900 до 1500 мкмоль/л/мин на введение (эквивалент ежедневной экспозиции от 3600 до 6000 мкмоль/л/мин). Во время клинических исследований внутривенного введения бусульфана в дозе 0,80 мг/кг четыре раза в день, AUC у 90 % пациентов находилась ниже верхнего предела AUC (1500 мкмоль/л/мин) и у как минимум 80 % пациентов – в пределах целевого терапевтического диапазона (900-1500 мкмоль/л/мин). Аналогичный целевой показатель достигается при суточной экспозиции 3600-6000 мкмоль/л/мин после введения внутривенного бусульфана в дозе 3,2 мг/кг один раз в день.

Успешное приживление трансплантата, достигнутое у всех пациентов в период исследований II фазы, указывает на целесообразность целевых AUC. Возникновение веноокклюзионной болезни печени (ВОБ) не было связано с чрезмерной экспозицией. ФК/ФД зависимость наблюдалась между стоматитом и AUC у пациентов после аутологичной трансплантации и между повышением уровня билирубина и AUC в объединенном анализе пациентов после аутологичной и аллогенной трансплантации.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Влияние нарушения функции почек на распределение вводимого внутривенно бусульфана не изучалось.

Нарушение функции печени

Влияние нарушения функции печени на распределение вводимого внутривенно бусульфана не изучалось. Тем не менее, риск гепатотоксичности в этой популяции может быть повышен.

Пациенты пожилого возраста

С учетом имеющихся данных о внутривенном введении бусульфана пациентам в возрасте старше 60 лет не было получено доказательств влияния возраста на клиренс бусульфана.

Дети

У детей в возрасте от < 6 месяцев до 18 лет установлено постоянное изменение клиренса в диапазоне от 2,49 до 3,92 мл/мин/кг. Конечный период полувыведения варьировал от 2,26 до 2,52 часа.

Межиндивидуальная и внутрииндивидуальная вариабельность концентрации в плазме крови у пациентов составляла менее 20 % и 10 %, соответственно.

Популяционный фармакокинетический анализ был проведен в когорте из 205 детей, соответствующим образом распределенных по массе тела (от 3,5 до 62,5 кг), биологическим характеристикам и характеристике заболевания (злокачественное и незлокачественное), а значит, репрезентативных высокой гетерогенности детей, подвергавшихся ТГСК. Это исследование продемонстрировало, что масса тела была основной ковариатой для объяснения вариабельности фармакокинетики бусульфана у детей по сравнению с площадью поверхности тела или возрастом.

Рекомендуемый режим дозирования для детей, подробно описанный в разделе «Способ применения и дозы», позволил 70-90 % детей с массой тела ≥ 9 кг достичь терапевтического диапазона (900-1500 мкмоль/л/мин). Однако более высокая вариабельность наблюдалась у детей с массой тела < 9 кг, что привело к тому, что 60 % детей достигли терапевтического диапазона (900-1500 мкмоль/л/мин). У 40 % детей с массой тела < 9 кг вне целевого диапазона, AUC была равномерно распределена либо ниже, либо выше целевых пределов, то есть по 20 % < 900 и > 1500 мкмоль/л/мин после введения дозы 1 мг/кг. В связи с этим, для детей с массой тела < 9 кг мониторинг концентрации бусульфана в плазме крови (терапевтический лекарственный мониторинг) с целью коррекции дозы может улучшить целевую эффективность бусульфана, особенно у грудных детей и новорожденных.

Показания к применению

Бусульфан с последующим применением циклофосфида (BuCy2) входит в режим кондиционирования перед проведением стандартной ТГСК взрослым пациентам, если эта комбинация – наилучший вариант лечения из имеющихся.

Бусульфан с предварительным применением флударабина (FB) показан для проведения кондиционирования перед процедурой ТГСК взрослым пациентам, которым рекомендовано кондиционирование редуцированной интенсивности (РИК).

Бусульфан с последующим применением циклофосфида (BuCy4) или мелфалана (BuMel) входит в режим кондиционирования перед проведением стандартной ТГСК детям в возрасте от 0 до 18 лет.

Противопоказания

- гиперчувствительность к бусульфану или к любому из вспомогательных веществ;
- беременность; период грудного вскармливания;

- детский возраст от 0 до 18 лет при применении для кондиционирования перед проведением стандартной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в комбинации с циклофосфамидом (режим BuCy2) и флударабином (РИК).

С осторожностью

У пациентов с нарушением функции почек, печени, анемией Фанкони, судорожными припадками в анамнезе. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении бусульфана с кетобемидоном, парацетмолом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и до 6 месяцев после лечения.

Беременность

ТГСК противопоказана беременным женщинам. Поэтому препарат Бусульфан-РУС противопоказан во время беременности (см. раздел «Противопоказания»). Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность (эмбриофетальную летальность и пороки развития).

Данные о применении бусульфана или диметилацетамида (ДМА) у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Сообщалось о нескольких случаях врожденных аномалий развития при приеме внутрь низких доз бусульфана, не обязательно связанных с действующим веществом, и экспозиция в третьем триместре может быть связана с нарушением внутриутробного развития плода.

Период грудного вскармливания

Неизвестно выделяется ли бусульфан и ДМА с грудным молоком человека. Из-за потенциальной канцерогенности бусульфана, отмечавшейся в исследованиях у человека и животных, во время лечения бусульфаном грудное вскармливание должно быть прекращено.

Фертильность

Бусульфан и ДМА могут отрицательно влиять на репродуктивную функцию у мужчин и женщин. Поэтому рекомендуется не заводить ребенка во время лечения и до 6 месяцев после прекращения лечения, и обратиться за консультацией в отношении криоконсервации спермы до лечения из-за возможности необратимого бесплодия (см. раздел «Особые указания»).

Способ применения и дозы

Назначение и применение препарата Бусульфан-РУС должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт проведения кондиционирования перед трансплантацией клеток-предшественников гемопоэза.

Бусульфан-РУС применяют перед стандартной трансплантацией клеток-предшественников гемопоэза (ТГСК).

Перед введением препарат Бусульфан-РУС необходимо развести. Должна быть достигнута конечная концентрация бусульфана, составляющая приблизительно 0,5 мг/мл. Препарат Бусульфан-РУС следует вводить посредством внутривенной инфузии через центральный венозный катетер.

Препарат Бусульфан-РУС не следует вводить быстро, болюсом или в периферическую вену.

Режим дозирования

Взрослые пациенты

Бусульфан-РУС в комбинации с циклофосфамидом

Рекомендованная доза и схема применения:

Бусульфан-РУС вводится в дозе 0,8 мг/кг каждые 6 часов в течение 4 дней подряд. Длительность инфузии – 2 часа. Суммарное число доз – 16.

Циклофосфамид вводится в дозе 60 мг/кг/сут в течение 2 дней. Начало введения циклофосфаида должно быть не позднее, чем через 24 часа после введения 16-ой дозы препарата Бусульфан-РУС (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Бусульфан-РУС в комбинации с флударабином

Рекомендованная доза и схема применения:

Флударабин вводится 1 раз в день в дозе 30 мг/м² в течение 5 дней подряд или в дозе 40 мг/м² в течение 4 дней подряд. Длительность инфузии – 1 час.

Бусульфан-РУС вводится в дозе 3,2 мг/кг 1 раз в день в течение 2 или 3 дней подряд непосредственно после введения флударабина. Длительность инфузии – 3 часа.

Всем пациентам следует провести премедикацию противосудорожными препаратами для профилактики судорожных припадков, зарегистрированных при применении высоких доз бусульфана.

Противосудорожные препараты рекомендовано применять начиная с 12 часов до введения препарата Бусульфан-РУС до 24 часов после введения последней дозы препарата Бусульфан-РУС.

В исследованиях, проведенных у взрослых и детей, в качестве препаратов, используемых для профилактики судорожных припадков, пациенты получали либо фенитоин, либо бензодиазепины (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Противорвотные средства следует применять перед введением первой дозы препарата Бусульфан-РУС и продолжать их применение по установленной схеме в соответствии с местной практикой на всем протяжении лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты с избыточной массой тела

У пациентов с ожирением следует считать оправданным дозирование, основанное на скорректированной идеальной массе тела (СИдМТ).

Идеальную массу тела (ИдМТ) рассчитывают следующим образом:

ИдМТ мужчин (кг) = $50 + 0,91 \times (\text{рост в см} - 152)$

ИдМТ женщин (кг) = $45 + 0,91 \times (\text{рост в см} - 152)$

СИдМТ рассчитывают следующим образом:

СИдМТ = ИдМТ + $0,25 \times (\text{фактическая масса тела} - \text{ИдМТ})$.

Пациенты пожилого возраста

Пациентов старше 50 лет (n = 23) успешно лечили бусульфаном без коррекции дозы. Однако информация о безопасном применении бусульфана у пациентов старше 60 лет ограничена. У пациентов пожилого возраста следует использовать ту же дозу (см. раздел «Фармакокинетика»), что и у взрослых пациентов (в возрасте < 50 лет).

Специальные исследования схемы лечения флударабином у пациентов пожилого возраста не проводились. Однако в публикациях, посвященных режимам кондиционирования флударабином, сообщалось о более чем 500 пациентах в возрасте ≥ 55 лет, у которых эффективность кондиционирования была аналогична эффективности у более молодых пациентов. Был сделан вывод, что в коррекции дозы нет необходимости.

Пациенты с нарушением функции почек

Не проводилось исследований у пациентов с нарушением функции почек. Тем не менее, поскольку бусульфан в умеренной степени экскретируется с мочой, коррекция дозы у этих пациентов не рекомендуется.

Тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность (см. разделы «Фармакокинетика» и «Побочное действие»).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью препарат Бусульфан-РУС не исследовали.

Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Рекомендованная доза препарата Бусульфан-РУС детям в возрасте от 0 до 18 лет по показанию «Бусульфан с последующим применением циклофосфида (BuCy4) или мелфалана (BuMel) для режима кондиционирования перед проведением стандартной ТГСК» следующая:

Фактическая масса тела (кг)	Доза препарата Бусульфан-РУС (мг/кг)
< 9	1,0
от 9 до < 16	1,2
от 16 до 23	1,1
от > 23 до 34	0,95
> 34	0,8

с последующими:

- 4 циклами циклофосфида в дозе 50 мг/кг массы тела (MT) (BuCy4) или
- однократным введением мелфалана в дозе 140 мг/м² (BuMel), начатым не позднее чем через 24 часа после введения 16-ой дозы препарата Бусульфан-РУС (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Перед проведением ТГСК препарат Бусульфан-РУС вводят через каждые 6 часов в течение 4 дней подряд перед применением циклофосфида или мелфалана. Длительность инфузии – 2 часа. Суммарное число доз – 16.

Этот лекарственный препарат не рекомендован для применения у детей с ожирением и подростков с индексом массы тела (кг/м²) > 30 кг/м², пока не будут получены дополнительные данные.

Безопасность и эффективность флударабина у детей не установлена.

Способ приготовления

Следует использовать процедуры, обеспечивающие надлежащее обращение с противоопухолевыми лекарственными препаратами и их утилизацию.

Все процедуры переноса требуют строгого соблюдения методов асептики, предпочтительно использовать защитный ламинарный бокс с вертикальным потоком воздуха.

Как и при использовании других цитотоксических препаратов, при приготовлении раствора препарата Бусульфан-РУС и работе с ним следует соблюдать осторожность:

- Рекомендуется использовать перчатки и защитную одежду;
- При попадании концентрата или разведенного препарата на кожу или слизистые оболочки, немедленно тщательно промойте их водой.

Расчет количества препарата Бусульфан-РУС, необходимого для разведения, и растворителя

Перед применением препарат Бусульфан-РУС необходимо развести либо 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций, либо 5 % раствором декстрозы для инъекций.

Количество растворителя должно превышать объем препарата Бусульфан-РУС в 10 раз таким образом, чтобы концентрация конечного раствора оставалась приблизительно 0,5 мг/мл.

Например:

Количество препарата Бусульфан-РУС и растворителя, необходимое для введения, будет рассчитано следующим образом:

Для пациента с массой тела Y кг:

- Количество препарата Бусульфан-РУС:

$$\frac{Y \text{ (кг)} \times D \text{ (мг/кг)}}{6 \text{ (мг/мл)}} = A \text{ мл бусульфана, которые необходимо развести,}$$

Y: масса тела пациента в кг

D: доза препарата Бусульфан-РУС

- Количество растворителя:

$$(A \text{ мл препарата Бусульфан-РУС}) \times (10) = B \text{ мл растворителя}$$

Для приготовления конечного раствора для инфузий, добавьте (A) мл препарата Бусульфан-РУС в (B) мл растворителя (0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций или 5 % раствор декстрозы для инъекций).

Приготовление раствора для инфузий

- Препарат Бусульфан-РУС должен готовить медицинский работник в стерильных условиях. Использовать не-поликарбонатный шприц с иглой:
 - необходимо извлечь из флакона рассчитанный объем препарата Бусульфан-РУС;
 - содержимое шприца следует ввести в инфузионный мешок (или шприц), который уже содержит рассчитанное количество выбранного растворителя. Всегда следует добавлять препарат Бусульфан-РУС в растворитель, а не растворитель в препарат Бусульфан-РУС. Препарат Бусульфан-РУС не следует вводить в инфузионный мешок, не содержащий 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций или 5 % раствор декстрозы для инъекций.
- Разведенный раствор необходимо тщательно перемешать, переворачивая его несколько раз.

После разведения 1 мл раствора для инфузий содержит 0,5 мг бусульфана.

Разведенный препарат Бусульфан-РУС представляет собой прозрачный бесцветный раствор.

Инструкции по применению

Перед каждой инфузией и после нее, промойте систему постоянного катетера примерно 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций или 5 % раствора декстрозы для инъекций.

Оставшийся лекарственный препарат не следует вводить струйно в систему для внутривенных инфузий, т.к. быстрая инфузия бусульфана не исследовалась и не рекомендуется.

Всю назначенную дозу препарата Бусульфан-РУС следует вводить в течение двух или трех часов в зависимости от режима кондиционирования.

Небольшие объемы можно вводить в течение 2 часов с помощью электрических шприцев/инфузионных насосов. В этом случае следует использовать инфузионные системы с минимальным объемом первичного заполнения (то есть 0,3-0,6 мл), первоначально заполненные раствором лекарственного препарата до начала фактической инфузии препарата Бусульфан-РУС и затем промытые 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций или 5 % раствором декстрозы для инъекций.

Препарат Бусульфан-РУС нельзя вводить одновременно с другими растворами для внутривенного введения.

При работе с препаратом Бусульфан-РУС нельзя использовать шприцы из поликарбоната. Только для однократного применения. Следует использовать только прозрачный раствор без каких-либо механических включений.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Бусульфан в комбинации с циклофосфамидом или мелфаланом

Взрослые пациенты:

Информация о нежелательных явлениях получена из двух клинических исследований бусульфана (n = 103 пациента).

Серьезные проявления токсичности (с поражением систем крови, дыхания и печени), считались ожидаемыми последствиями режима кондиционирования и проведения трансплантации. К ним относились инфекции и реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которые, хотя и не имели прямой связи с бусульфаном, но были основными причинами осложнений и смертности, особенно при аллогенной ТГСК.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Миелосупрессия и иммуносупрессия представляли собой целевые терапевтические эффекты режима кондиционирования. Поэтому у всех пациентов отмечалась выраженная цитопения: лейкопения у 96 %, тромбоцитопения у 94 % и анемия у 88 %. Медиана времени до достижения нейтропении составляла 4 дня, как у пациентов с аутологичной трансплантацией, так и у пациентов с аллогенной трансплантацией. Медиана продолжительности нейтропении составляла 6 дней и 9 дней у пациентов с аутологичной трансплантацией и у пациентов с аллогенной трансплантацией.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Данные о частоте возникновения острой реакции «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) были получены в исследовании ОМС-BUS-4 (аллогенная трансплантация) (n = 61). В общей сложности у 11 пациентов (18 %) отмечалась оРТПХ. Частота возникновения оРТПХ I-II степени составляла 13 % (8/61), в то время как частота возникновения оРТПХ III-IV степени составляла 5 % (3/61). Острую РТПХ оценили как серьезную у 3 пациентов. О хронической РТПХ (хРТПХ) сообщали только в том случае, если она была серьезной или явилась причиной смерти, и, как причина смерти, хРТПХ отмечалась у 3 пациентов.

Инфекции и инвазии:

39 % пациентов (40/103) перенесли один или более эпизодов инфекции, из которых 83 % (33/40) оценивали, как легкие или средней степени тяжести. Пневмония с летальным исходом отмечалась у 1 % (1/103) и представляла угрозу для жизни у 3 % пациентов. Остальные инфекции считали тяжелыми у 3 % пациентов. Лихорадка отмечалась у 87 % пациентов и ее оценивали, как легкую/умеренную у 84 % и как тяжелую у 3 %. У 47 % пациентов отмечался озноб, который был легким/умеренным у 46 % и тяжелым у 1 % пациентов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Гепатотоксичность наблюдалась в 15 % случаев серьезных нежелательных явлений, ВОБ является признанным потенциальным осложнением кондиционирования у пациентов после трансплантации. Шесть из 103 пациентов (6 %) перенесли ВОБ. ВОБ отмечалась: у 8,2 % (5/61) пациентов с аллогенной трансплантацией (у 2 пациентов с летальным исходом) и у 2,5 % (1/42) пациентов с аутоотрансплантацией. Также отмечались повышенный уровень билирубина (n = 3) и повышенный уровень АСТ (n = 1). У двух из четырех вышеупомянутых пациентов с серьезной гепатотоксичностью по уровню ферментов сыворотки крови была диагностирована ВОБ.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

В исследованиях бусульфана у одного пациента отмечался острый респираторный дистресс-синдром с последующей дыхательной недостаточностью, связанной с интерстициальным фиброзом легких, с летальным исходом.

Дети:

Информация о нежелательных явлениях получена из клинических исследований у детей (n = 55). Серьезные токсические эффекты, включающие гепатотоксичность и токсические поражения дыхательной системы, считались ожидаемыми последствиями режима кондиционирования и проведения трансплантации.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Данные о частоте возникновения оРТПХ были получены у пациентов с аллогенной трансплантацией (n = 28). оРТПХ отмечалась в общей сложности у 14 пациентов (50 %). Частота оРТПХ I-II степени составляла 46,4 % (13/28), а частота III-IV степени – 3,6 % (1/28). О хРТПХ сообщалось только в том случае, если она была причиной смерти: один пациент умер через 13 месяцев после трансплантации.

Инфекции и инвазии:

Инфекции (подтвержденная и не подтвержденная документально фебрильная нейтропения) отмечались у 89 % пациентов (49/55). Легкая/умеренная лихорадка отмечалась у 76 % пациентов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Повышение уровня трансаминаз 3 степени отмечалось у 24 % пациентов.

Веноокклюзионная болезнь отмечалась у 15 % (4/27) и 7 % (2/28) пациентов с аутотрансплантацией и аллогенной трансплантацией, соответственно. ВОБ не была тяжелой или летальной, и разрешилась во всех случаях.

Бусульфан в комбинации с флударабином

Взрослые пациенты:

Профиль безопасности бусульфана в комбинации с флударабином изучали посредством анализа нежелательных явлений в опубликованных данных клинических исследований режима РИК. В этих исследованиях в общей сложности 1574 пациента получали FB в качестве режима кондиционирования сниженной интенсивности перед проведением трансплантации гемопоэтических клеток-предшественников.

Миелосупрессия и иммуносупрессия были целевыми терапевтическими эффектами режима кондиционирования и, следовательно, не считались нежелательными эффектами.

Инфекции и инвазии:

Возникновение эпизодов инфекции или реактивация возбудителей оппортунистической инфекции в основном отражают иммунный статус пациента, получающего режим кондиционирования.

Наиболее частыми инфекционными нежелательными реакциями были реактивация цитомегаловируса (ЦМВ) (диапазон: 30,7-80,0 %), реактивация вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) (диапазон: 2,3-61 %), бактериальные инфекции (диапазон: 32,0-38,9 %) и вирусные инфекции (диапазон: 1,3-17,2 %).

Желудочно-кишечные нарушения

Небольшая частота тошноты и рвоты составила 59,1 %, наибольшая частота стоматита – 11 %.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Было высказано мнение, что режимы кондиционирования, включающие флударабин, связаны с более высокой частотой возникновения оппортунистических инфекций после трансплантации вследствие иммуносупрессивного эффекта флударабина. Поздний геморрагический цистит, возникавший через 2 недели после трансплантации, вероятно, связан с вирусной инфекцией/реактивацией инфекции. Геморрагический цистит, в том числе геморрагический цистит, вызванный вирусной инфекцией, регистрировался в диапазоне от 16 % до 18,1 %.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

ВОБ регистрировалась в диапазоне от 3,9 % до 15,4 %.

Смертность, связанная с лечением/безрецидивная смертность (ССЛ/БРС), которая регистрировалась до 100 дня после трансплантации, также изучалась посредством анализа опубликованных данных клинических исследований. Считалось, что случаи смерти были связаны со вторичными нежелательными реакциями после ТГСК, и не были связаны с рецидивом/прогрессированием основного злокачественного заболевания системы крови.

Наиболее частыми причинами зарегистрированных случаев ССЛ/БРС были инфекция/сепсис, РТПХ, заболевания легких и органная недостаточность.

В таблице, приведенной ниже, перечислены нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований или пострегистрационного наблюдения по системно-органам классам (СОК) и частоте. В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Частота определяется как: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\,000$, но

< 1/1000); *очень редко* (< 1/10 000); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Бусульфан в комбинации с циклофосфамидом или мелфаланом

Нежелательные реакции, зарегистрированные у взрослых и педиатрических пациентов более одного раза, перечислены ниже по системно-органным классам и по частоте. В рамках каждой группы по частоте нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>	Ринит Фарингит			
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Нейтропения Тромбоцитопения Фебрильная нейтропения Анемия Панцитопения			
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Аллергическая реакция			
<i>Эндокринные нарушения</i>				Гипогонадизм**
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Анорексия Гипергликемия Гипокальциемия Гипокалиемия Гипомагниемия Гипофосфатемия	Гипонатриемия		
<i>Психические нарушения</i>	Беспокойство Депрессия Бессонница	Спутанность сознания	Бред Нервозность Галлюцинации Возбуждение	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль Головокружение		Судорожный припадок Энцефалопатия Кровоизлияние в мозг	
<i>Нарушения со стороны органа</i>				Катаракта Истончение

зрения				роговицы Нарушения со стороны хрусталика***
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия	Аритмия Фибрилляция предсердий Кардиомега- лия Перикардаль- ный выпот Перикардит	Желудочко- вая экстрасисто- лия Брадикар- дия	
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия Артериальная гипотензия Тромбоз Вазодилатация		Тромбоз бедренной артерии Синдром повышен- ной проницаемо- сти капилляров	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка Носовое кровотечение Кашель Икота	Гипервентиль- ция Дыхательная недостаточнос- ть Альвеолярное кровотечение Астма Ателектаз Плевральный выпот	Гипоксия	Интерстициаль- ная болезнь легких**
Желудочно- кишечные нарушения	Стоматит Диарея Боль в животе Тошнота Рвота Диспепсия Асцит Запор Дискомфорт в анусе	Гематемезис Кишечная непроходи- мость Эзофагит	Желудочно- кишечное кровотече- ние	Гипоплазия зубов**
Нарушения со стороны печени и желчевыводящи	Гепатомегалия Желтуха	Веноокклюзи- онная болезнь печени*		

<i>х путей</i>				
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Сыпь Зуд Алоpecia	Экcфолиация кожи Эритема Нарушение пигментации		
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Миалгия Боль в спине Артралгия			
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Дизурия Олигурия	Гематурия Почечная недостаточность средней тяжести		
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>				Преждевременная менопауза Недостаточность яичников**
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Астения Озноб Лихорадка Боль в грудной клетке Отек Генерализованный отек Боль Боль или воспаление в месте инъекции Мукозит			
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение уровня трансаминаз Повышение уровня билирубина Повышение уровня ГГТП (гамма- глутамилтранспепти- дазы) Повышение уровня щелочной фосфатазы	Повышение уровня азота мочевины крови Снижение фракции выброса		

	Увеличение массы тела Патологические дыхательные шумы Повышение уровня креатинина			
--	---	--	--	--

* веноокклюзионная болезнь печени наиболее часто отмечается в педиатрической популяции.

** регистрировались в условиях пострегистрационного применения при в/в введении бусульфана.

*** регистрировались в условиях пострегистрационного применения при пероральном приеме бусульфана.

Бусульфан в комбинации с флударабином

Частоту возникновения каждой нежелательной реакции, представленной в следующей таблице, определяли в соответствии с самой высокой частотой, отмечавшейся по данным опубликованных клинических исследований при режиме РИК, для которой была четко определена популяция, получавшая лечение ФВ, при любых графиках введения бусульфана и конечных точках. Нежелательные реакции, сообщенные чаще, чем единичный случай, приводятся ниже по системно-органному классу и частоте возникновения.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>	Вирусная инфекция Реактивация ЦМВ Реактивация ВЭБ Бактериальная инфекция	Инвазивная грибковая инфекция Легочная инфекция	Абсцесс головного мозга Флегмона Сепсис
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			Фебрильная нейтропения
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Гипоальбуминемия Электролитные нарушения Гипергликемия		Анорексия
<i>Психические нарушения</i>			Возбуждение Состояние спутанности сознания Галлюцинации
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		Головная боль Нарушения со стороны нервной системы (не	Кровоизлияние в мозг Энцефалопатия

		классифицированные в других разделах)	
Нарушения со стороны сердца			Фибрилляция предсердий
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Легочное кровотечение	Дыхательная недостаточность
Желудочно- кишечные нарушения	Тошнота Рвота Диарея Стоматит		Желудочно- кишечное кровотечение Гипоплазия зубов*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Веноокклюзионная болезнь печени		Желтуха Нарушения со стороны печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Геморрагический цистит**	Нарушения со стороны почек	Олигурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Мукозит		Астения Отек Боль
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня трансаминаз Повышение уровня билирубина Повышение уровня щелочной фосфатазы	Повышение уровня креатинина	Повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови Повышение уровня мочевой кислоты в крови Повышение уровня мочевины в крови Повышение уровня ГГТП Увеличение массы тела

* регистрировались при пострегистрационном применении.

** включают геморрагический цистит, вызванный вирусной инфекцией.

Передозировка

Основным токсическим эффектом является выраженная миелоабляция и панцитопения, но также могут поражаться центральная нервная система, печень, легкие и желудочно-кишечный тракт.

Не существует антидота к бусульфану, кроме трансплантации клеток-предшественников гемопоэза. При отсутствии возможности трансплантации клеток-предшественников гемопоэза, рекомендованная доза препарата Бусульфан-РУС будет являться чрезмерной дозой бусульфана. Следует осуществлять тщательный мониторинг гематологического статуса и проводить интенсивные поддерживающие мероприятия по медицинским показаниям.

Было два сообщения о том, что бусульфан диализируется, поэтому в случае передозировки необходимо рассмотреть возможность проведения гемодиализа. Поскольку бусульфан метаболизируется путем конъюгации с глутатионом, может быть рассмотрен вопрос о введении глутатиона.

Следует учитывать, что передозировка бусульфана также повысит экспозицию ДМА. У человека основными токсическими эффектами были гепатотоксичность и воздействие на центральную нервную систему (ЦНС). Изменения со стороны ЦНС предшествуют любым более серьезным нежелательным реакциям. Специфический антидот при передозировке ДМА не известен. В случае передозировки, лечение будет включать общую поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При совместном назначении бусульфана и деферазирокса наблюдалось увеличение системной экспозиции бусульфана. Механизм такого взаимодействия не установлен. Рекомендуется проводить регулярный мониторинг концентрации бусульфана в плазме, и, при необходимости, корректировать дозу бусульфана у пациентов, недавно получавших деферазирокс.

Не проводилось специальных клинических исследований по оценке лекарственного взаимодействия вводимого внутривенно бусульфана и итраконазола или метронидазола. По данным опубликованных исследований у взрослых пациентов, применение итраконазола у пациентов, получающих бусульфан в высоких дозах, может привести к снижению клиренса бусульфана. Также имеются опубликованные описания клинических случаев повышения концентрации бусульфана в плазме после введения метронидазола. Пациенты, которые одновременно получают лечение бусульфаном и итраконазолом или метронидазолом, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления проявлений токсичности бусульфана.

Не отмечалось взаимодействия при сочетанном применении бусульфана с флуконазолом (противогрибковым препаратом).

В опубликованных исследованиях было описано, что у взрослых пациентов кетобемидон (анальгетик) может быть ассоциирован с высокой концентрацией бусульфана в плазме. Поэтому рекомендовано соблюдать особую осторожность при сочетании этих двух препаратов.

У взрослых пациентов при схеме ВuСy2 отмечалось, что временной интервал между последним приемом внутрь бусульфана и первым введением циклофосфида может влиять на развитие токсичности. Снижение частоты возникновения веноокклюзионной болезни печени и других проявлений токсичности, связанных со схемой, отмечались у

пациентов, когда временной интервал между приемом внутрь последней дозы бусульфана и введением первой дозы циклофосфамида составлял более 24 часов.

У бусульфана и флударабина нет общих путей метаболизма.

У взрослых пациентов при использовании схемы FB по данным опубликованных исследований не отмечалось какого-либо взаимного лекарственного взаимодействия между вводимым внутривенно бусульфаном и флударабином.

В педиатрической популяции при использовании схемы BuMe1 отмечалось, что введение мелфалана менее чем через 24 часа после последнего приема внутрь бусульфана может повлиять на развитие проявлений токсичности.

Описано, что парацетамол снижает концентрацию глутатиона в крови и тканях и, следовательно, может снизить клиренс бусульфана при его применении в комбинации (см. раздел «Особые указания»).

Для профилактики судорожных припадков у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях с внутривенным введением бусульфана, использовали фенитоин или бензодиазепины (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Сообщалось, что сопутствующее системное введение фенитоина пациентам, получавшим высокие дозы бусульфана внутрь, увеличивает клиренс бусульфана в результате индукции глутатион-S-трансферазы, в то время как взаимодействия не отмечалось при применении бензодиазепинов, таких как диазепам, клоназепам или лоразепам, используемых для профилактики судорожных припадков при применении высоких доз бусульфана.

Доказательств индукционного эффекта фенитоина на параметры бусульфана не отмечалось. Было проведено клиническое исследование II фазы для оценки влияния профилактического лечения судорожных припадков на фармакокинетику вводимого внутривенно бусульфана. В этом исследовании 24 взрослых пациента получали клоназепам (0,025-0,03 мг/кг/день в виде непрерывных внутривенных инфузий) в качестве противосудорожной терапии, и фармакокинетические параметры этих пациентов сравнивали с ретроспективными данными, полученными у пациентов, получавших лечение фенитоином. Анализ данных с помощью популяционного фармакокинетического метода продемонстрировал отсутствие различий клиренса вводимого внутривенно бусульфана, при сравнении лечения на основе фенитоина и лечения на основе клоназепама, таким образом, были получены схожие данные по экспозиции бусульфана в плазме крови, независимо от вида профилактического лечения судорожных припадков.

Не отмечалось взаимодействия при комбинации бусульфана с противорвотными препаратами (антагонистами 5HT₃ рецепторов), такими как ондансетрон или гранисетрон.

Особые указания

Лечение рекомендуемыми дозами

Результатом лечения препаратом Бусульфан-РУС в рекомендуемой дозе и по рекомендуемой схеме является глубокая миелосупрессия, отмечающаяся у всех пациентов. Могут развиваться тяжелая гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия или любая из комбинаций этих состояний. Во время лечения следует проводить частый контроль показателей общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов до достижения восстановления.

Следует рассмотреть вопрос о профилактическом или эмпирическом применении противомикробных средств (антибактериальных, противогрибковых и противовирусных) для профилактики и лечения инфекций в период нейтропении. По

медицинским показаниям следует использовать поддерживающую терапию тромбоцитарной и эритроцитарной массой, а также факторами роста, такими как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ).

У 100 % взрослых пациентов отмечалось снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ с медианой времени 4 дня после трансплантации, и восстановление их числа с медианой времени 10 и 13 дней после аутологичной и аллогенной трансплантации, соответственно (медиана периода нейтропении: 6 и 9 дней, соответственно). Тромбоцитопения ($< 25 \times 10^9/\text{л}$ или требующая проведения трансфузии тромбоцитов) отмечалась с медианой времени 5-6 дней у 98 % пациентов. Анемия (гемоглобин $< 8,0 \text{ г/дл}$) отмечалась у 69 % пациентов.

У детей абсолютное число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ с медианой времени 3 дня после трансплантации отмечалось у 100 % пациентов, и сохранялось в течение 5 и 18,5 дней при аутологичной и аллогенной трансплантации, соответственно. У детей тромбоцитопения ($< 25 \times 10^9/\text{л}$ или требующая проведения трансфузии тромбоцитов), отмечалась у 100 % пациентов. Анемия (гемоглобин $< 8,0 \text{ г/дл}$) отмечалась у 100 % пациентов.

У детей с массой тела $< 9 \text{ кг}$ целесообразно проводить мониторинг концентрации лекарственного препарата в зависимости от конкретного случая, в частности у новорожденных и грудных детей (см. раздел «Фармакокинетика»).

Клетки анемии Фанкони обладают гиперчувствительностью к перекрестносшивающим средствам. Имеется ограниченный клинический опыт применения бусульфана в качестве компонента режима кондиционирования перед проведением ТГСК у детей с анемией Фанкони. Поэтому у этих пациентов препарат Бусульфан-РУС следует использовать с осторожностью.

Печеночная недостаточность

Бусульфан не изучали у пациентов с печеночной недостаточностью. Поскольку бусульфан в основном метаболизируется в печени, следует соблюдать осторожность при применении препарата Бусульфан-РУС у пациентов с предшествующим нарушением функции печени, особенно у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. При лечении таких пациентов, для раннего выявления гепатотоксичности рекомендовано регулярно в течение 28 дней после трансплантации контролировать уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови.

ВОБ – серьезное осложнение, которое может возникнуть при лечении бусульфаном. Повышенному риску могут быть подвержены пациенты, ранее получившие лучевую терапию, три или более циклов химиотерапии, или которым ранее была проведена трансплантация клеток-предшественников (см. раздел «Побочное действие»).

Влияние парацетамола на метаболизм бусульфана

Следует соблюдать осторожность при применении парацетамола до применения препарата Бусульфан-РУС (менее 72 часов) или одновременно с препаратом Бусульфан-РУС из-за возможного снижения метаболизма бусульфана (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Прочие

Как подтверждено результатами клинических исследований, ни у одного из получавших лечение пациентов не отмечалось тахикардии сердца или других специфических проявлений кардиотоксичности, связанных с бусульфаном. Тем не менее, пациентам, получающим препарат Бусульфан-РУС, следует регулярно контролировать функцию сердца (см. раздел «Побочное действие»).

Возникновение острого респираторного дистресс-синдрома с последующей дыхательной недостаточностью, связанной с интерстициальным легочным фиброзом, отмечалось в исследованиях бусульфана у одного умершего пациента, хотя точная этиология не была установлена. Кроме того, бусульфан может вызывать легочную токсичность, которая может дополнять эффекты, вызываемые другими цитотоксическими препаратами. Поэтому у пациентов с лучевой терапией средостения или легких в анамнезе следует уделить внимание этой проблеме (см. раздел «Побочное действие»).

Во время терапии препаратом Бусульфан-РУС следует периодически мониторировать функцию почек (см. раздел «Побочное действие»).

Лечение высокими дозами

При лечении высокими дозами бусульфана отмечались судорожные припадки. Следует соблюдать особую осторожность при введении рекомендуемой дозы препарата Бусульфан-РУС пациентам с судорожными припадками в анамнезе. Пациенты должны получать соответствующую профилактику противосудорожными препаратами. В исследованиях у взрослых пациентов и детей были получены данные при применении бусульфана в сочетании с фенитоином или бензодиазепинами для профилактики судорог. Влияние этих противосудорожных средств на фармакокинетику бусульфана изучали в ходе исследования фазы II (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенту следует объяснить повышенный риск второго злокачественного новообразования. На основании данных, полученных у человека, бусульфан был отнесен Международным агентством по изучению рака (IARC) к канцерогенам человека. Всемирная организация здравоохранения сделала вывод о причинно-следственной связи между воздействием бусульфана и злокачественными опухолями. У пациентов с лейкозом, получавших бусульфан, имелось множество различных цитологических аномалий, а у некоторых развились карциномы. Считается, что бусульфан обладает лейкемогенным эффектом.

Фертильность

Препарат Бусульфан-РУС может отрицательно влиять на репродуктивную функцию. Поэтому мужчинам, получающим препарат Бусульфан-РУС, рекомендовано воздержаться от зачатия ребенка во время и до 6 месяцев после прекращения лечения, и обратиться за консультацией в отношении криоконсервации спермы до лечения, из-за возможности необратимого бесплодия вследствие терапии препаратом Бусульфан-РУС. Подавление функции яичников и аменорея с менопаузальными симптомами часто отмечаются у пациенток в пременопаузе. Лечение бусульфаном девочек в предподростковом возрасте препятствовало наступлению полового созревания в связи с недостаточностью функции яичников. У пациентов мужского пола сообщалось об импотенции, бесплодии, азооспермии и атрофии яичек. Растворитель ДМА также может отрицательно влиять на репродуктивную функцию. ДМА снижает фертильность у самцов и самок грызунов (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Сообщалось о случаях тромботической микроангиопатии после ТГСК, в том числе с летальным исходом, при применении высокодозных режимов кондиционирования, в которых бусульфан применяли в комбинации с другим режимом кондиционирования.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не применимо.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 60 мг/10мл.

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 мл препарата во флаконы из прозрачного стекла USP Типа I, вместимостью 10 мл, герметично укупоренные пробкой из простого серого бромбутилового каучука и запечатанный алюминиевым колпачком красного цвета с отрывным язычком.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

1 флакон отдельно ставят на поддон и упаковывают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ЗАО «Фармгид», Россия

Производитель

РУС-МЕД ЭКСПОРТС ПРАЙВИТ ЛИМИТЕД, Индия

Плот №2, Промышленная зона АЛЕАП, Гаджуларамарам, Штат Телангана, Индия.

Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Фармгид», Россия

Адрес: 115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 14, стр. 2

Тел. +7 (495) 786-25-18, info@pharmguide.ru

Генеральный директор



Бхусан Бхарат