

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Милеран

МИНЗДРАВ РОССИИ

24 06 22

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: П N012934/01

Торговое наименование препарата: Милеран

Международное непатентованное или группировочное наименование:
бусульфан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: бусульфан – 2,0 мг;

вспомогательные вещества: лактоза безводная – 92,5 мг, крахмал кукурузный
прежелатинизированный – 5,0 мг, магния стеарат – 0,5 мг;

оболочка таблетки: Опадрай® белый OY-S-7322 (гипромеллоза, титана диоксид,
триацетин).

Описание

Белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с
гравировкой «GX EF3» на одной стороне и «М» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, алкилирующее
соединение.

Код АТХ: L01AB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бусульфан – бифункциональное алкилирующее соединение. Полагают, что

142044

механизм действия бусульфана обусловлен связыванием с ДНК; исследования показали наличие дигуаниловых производных, но не было получено убедительных доказательств образования межцепочечных связей.

Причины уникального селективного влияния бусульфана на гранулоцитопоз полностью не установлены. Хотя применение препарата Милеран не позволяет добиться излечения, однако оно значительно снижает общее число гранулоцитов и приводит к облегчению симптомов заболевания и улучшению общего состояния пациентов.

Терапия препаратом Милеран оказалась более эффективной, чем облучение селезенки, по таким критериям, как выживаемость и поддержание уровня гемоглобина; по влиянию на размеры селезенки эффективность обоих методов не различалась.

Фармакокинетика

Всасывание

Биодоступность бусульфана при пероральном приеме у взрослых имеет значительную внутрииндивидуальную вариабельность в диапазоне от 47 % до 103 % (в среднем 80 %).

Площадь под кривой (AUC) и пиковые концентрации бусульфана в плазме ($C_{\max}$) линейно зависят от дозы. После перорального приема однократной дозы бусульфана 2 мг AUC и $C_{\max}$ бусульфана составили 125 ± 17 нг/ч/мл и 28 ± 5 нг/мл соответственно.

Сообщалось о том, что между приемом бусульфана и его обнаружением в плазме крови может пройти до 2 ч.

Лечение высокими дозами

Концентрацию препарата определяли либо посредством газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) с детекцией электронного захвата, либо с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

После перорального приема высокой дозы бусульфана (1 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней) показатели AUC и $C_{\max}$ у взрослых сильно варьируются и составляют: 8260 нг/ч/мл (диапазон от 2484 до 21090) и 1047 нг/мл (диапазон от 295 до 2558) соответственно при измерении ВЭЖХ; а также 6135 нг/ч/мл (диапазон от 3978 до 12304) и 1980 нг/мл (диапазон от 894 до 3800) соответственно при использовании

ГЖХ. 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.

Распределение

Сообщается, что объем распределения бусульфана у взрослых составляет $0,64 \pm 0,12$ л/кг.

При назначении в высоких дозах бусульфан проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ), где его концентрации сравнимы с плазменными. Соотношение концентраций бусульфана в СМЖ и плазме составляет в среднем 1,3:1 соответственно. Соотношение концентраций бусульфана в слюне и плазме составляет 1,1:1 соответственно.

Степень обратимого связывания с белками плазмы варьирует от незначительной до 55 %. Степень необратимого связывания с клетками крови и белками плазмы составляет 47 % и 32 %.

Биотрансформация

Метаболизм бусульфана включает в себя реакцию с глутатионом, которая происходит в печени под действием глутатион-S-трансферазы.

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.

Выведение

Средний период полувыведения бусульфана составляет от 2,3 до 2,8 ч. Клиренс бусульфана у взрослых пациентов составляет от 2,4 до 2,6 мл/мин/кг. Период полувыведения бусульфана уменьшается после повторного применения, что говорит о том, что бусульфан может стимулировать собственный метаболизм.

Очень малая часть бусульфана (1–2 %) выводится с мочой в неизмененном виде.

Особые группы пациентов

Дети

Между пациентами детского возраста наблюдается значительная вариабельность биодоступности бусульфана при приеме внутрь, составляя от 22 % до 120 % (в среднем 68 %). Исследования показывают, что объем распределения бусульфана у

детей составляет $1,15 \pm 0,52$ л/кг. При приеме в дозе 1 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней отношение концентрации бусульфана СМЖ: плазма крови составляло 1,02 : 1. Однако при приеме препарата в дозе 37,5 мг/м² каждые 6 ч в течение 4 дней это отношение было ближе к наблюдаемому у взрослых и составляло 1,39 : 1. При приеме в дозе 1 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней плазменный клиренс у детей был в 2–4 раза выше, чем у взрослых. Подбор дозы препарата по площади поверхности тела давал показатели AUC и C_{max}, близкие к наблюдаемым у взрослых.

Пациенты с повышенной массой тела

У пациентов с повышенной массой тела клиренс бусульфана возрастает, и расчет дозы следует проводить по площади поверхности тела или по скорректированной идеальной массе тела.

Показания к применению

Милеран применяют для паллиативного лечения хронического миелолейкоза в хронической фазе заболевания.

Милеран вызывает длительную ремиссию при истинной полицитемии, особенно протекающей с выраженным тромбоцитозом.

Милеран может быть в отдельных случаях эффективен при эссенциальной тромбоцитемии и миелофиброзе.

Противопоказания

- ранее выявленная резистентность к бусульфану;
- повышенная чувствительность к бусульфану и другим компонентам препарата;
- беременность и период грудного вскармливания

С осторожностью

- нарушение функции органов дыхания;
- хронический миелолейкоз;
- нарушение функции почек;
- нарушение / тяжелое нарушение функции печени;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная

малъабсорбция;

- сопутствующая терапия итраконазолом или метронидазолом и бусульфаном в высокой дозе;
- применение у пациентов, которым ранее проводилась лучевая терапия, три или более циклов химиотерапии или трансплантация стволовых клеток;
- применение у пациентов резерв костного мозга которых снижен вследствие предшествующей лучевой терапии или лечения другими цитотоксическими препаратами.
- истинная полицитемия;
- эссенциальная тромбоцитемия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность:

Как и при лечении любыми цитотоксическими препаратами, при приеме препарата Милеран любым из партнеров необходимо соблюдать меры по предупреждению беременности.

Следует по возможности избегать назначения препарата во время беременности, особенно в первом триместре. В каждом отдельном случае необходимо оценивать возможный риск для плода и ожидаемую пользу для матери. В исследованиях бусульфана на животных была выявлена репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека по большей части неизвестен.

Лактация:

Неизвестно, выводится ли бусульфан или его метаболиты с грудным молоком. Женщинам, принимающим Милеран, не рекомендуется кормить ребенка грудью.

Фертильность:

Женщины с детородным потенциалом

Милеран может вызывать подавление функции яичников и аменорею у женщин, что может приводить к бесплодию. Лечение высокими дозами бусульфана девочек в детском и подростковом возрасте может вызывать тяжелую и стойкую недостаточность функции яичников, включая отсутствие пубертатного периода.

Контрацепция у мужчин и женщин

Милеран оказывает нежелательное влияние на сперматогенез у мужчин.

Применение препарата Милеран может вызывать мужское бесплодие, азоосперию и атрофию яичек. Мужчины, получающие бусульфан, должны быть проинформированы о сохранении спермы до начала лечения.

Способ применения и дозы

Милеран обычно назначают курсами или непрерывно. 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. Таблетки препарата Милеран неделимы.

Стандартная пероральная доза бусульфана у детей составляет 1 мг/кг или 37,5 мг/м² 4 раза в день (или каждые 6 часов) в течение 4 дней подряд, что составляет 16 доз на курс.

Данная лекарственная форма (таблетки) не предназначена для применения препарата у пациентов, которые не в состоянии проглотить таблетку, в частности у младенцев и детей раннего возраста. При отсутствии на рынке иных зарегистрированных лекарственных форм бусульфана (суспензии или раствора для парентерального введения) врачу следует обратиться к национальным руководствам по лечению соответствующих заболеваний и научной литературе.

Хронический миелолейкоз

Индукция у взрослых: лечение обычно начинают сразу после установления диагноза.

Доза составляет 0,06 мг/кг/сут; максимальная начальная суточная доза составляет 4 мг/сут, которую можно назначать в один прием.

Индивидуальная реакция на Милеран варьируема; у некоторых пациентов возможна высокая чувствительность клеток костного мозга к препарату. Во время индукции 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 $15-25 \times 10^9/\text{л}$ (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 $100 \times 10^9/\text{л}$ связано со значительным риском длительной и, возможно, необратимой аплазии костного мозга.

Поддерживающая терапия у взрослых. Длительная ремиссия лейкоза может быть обеспечена без последующей терапии препаратом Милеран; повторные курсы лечения обычно проводят при повышении числа лейкоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ или при возвращении симптомов заболевания.

Некоторые специалисты предпочитают проводить непрерывную поддерживающую терапию. Непрерывная терапия является более обоснованной при короткой продолжительности ремиссий.

Цель лечения – поддержать число лейкоцитов на уровне $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$; 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. Если пациенту необходима доза менее 2 мг/сут (менее одной таблетки), поддерживающую дозу можно скорректировать, уменьшив количество дней приема препарата в неделю.

ВАЖНО: Милеран следует назначать в более низких дозах, если он применяется в комбинации с другими цитотоксическими средствами.

Пациенты с повышенной массой тела

У пациентов с повышенной массой тела клиренс бусульфана возрастает, и расчет дозы следует проводить по площади поверхности тела или по скорректированной идеальной массе тела.

Пациенты пожилого возраста

Специальных рекомендаций нет.

Дети

Хронический миелолейкоз у детей встречается редко.

Милеран можно применять для лечения лейкоза, осложненного наличием филадельфийской хромосомы (Ph'-позитивного лейкоза). Ювенильный Ph'-негативный вариант лейкоза плохо отвечает на терапию бусульфаном.

Истинная полицитемия

Стандартная доза препарата Милеран 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 Милеран может быть назначен короткими курсами с целью контроля числа тромбоцитов.

Миелофиброз

Стандартная начальная доза препарата Милеран составляет 2–4 мг/сут.

Необходим тщательный контроль гематологических показателей, учитывая очень высокую чувствительность клеток костного мозга при миелофиброзе.

Эссенциальная тромбоцитемия

Стандартная доза препарата составляет 2–4 мг/сут.

Лечение следует прекратить, если общее число лейкоцитов снижается менее $5 \times 10^9/\text{л}$ или число тромбоцитов составляет менее $500 \times 10^9/\text{л}$.

Побочное действие

В отношении препарата Милеран нет современных клинических данных, которые можно было бы использовать для оценки 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. Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (нельзя оценить на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	очень часто	дозозависимое угнетение функции костного мозга, проявляющееся

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		лейкопенией и особенно тромбоцитопенией
	редко	апластическая анемия
Нарушения со стороны нервной системы	редко	судороги при использовании высоких доз
	очень редко	тяжелая миастения
Нарушения со стороны органов зрения	редко	поражение хрусталика, включая катаракту, которая может быть двусторонней; истончение роговицы наблюдалось после трансплантации костного мозга, которой предшествовала терапия высокими дозами бусульфана
Нарушения со стороны сердца	часто	тампонада сердца у пациентов с талассемией, получающих высокие дозы бусульфана
Нарушения со стороны органов дыхания, органов грудной клетки и средостения	очень часто	синдром идиопатической пневмонии у пациентов, получающих высокие дозы бусульфана
	часто	интерстициальный фиброз легких после длительной терапии стандартными дозами ¹
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	при использовании высоких доз: тошнота, рвота, диарея и изъязвление слизистой оболочки полости рта
	редко	при использовании стандартных доз: тошнота, рвота, диарея и изъязвление слизистой оболочки полости рта (вероятно, симптомы можно облегчить

		путем применения дробных доз), сухость во рту
	неизвестно	гипоплазия зубов
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей ²	очень часто	гипербилирубинемия, желтуха, окклюзия печеночных вен и центролобулярный синусоидальный фиброз с гепатоцеллюлярной атрофией и некрозом при использовании высоких доз
	редко	желтуха и нарушения функции печени при использовании стандартной дозы, билиарный фиброз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей ³	часто	алопеция при лечении высокими дозами, гиперпигментация кожи
	редко	алопеция при использовании стандартных доз, кожные реакции, включая крапивницу, многоформную эритему, узловатую эритему, подострую порфирию, сыпь, а также чрезмерную сухость и ломкость кожи с полным ангидрозом, хейлоз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	редко	синдром Шегрена
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто	геморрагический цистит при лечении высокими дозами в комбинации с циклофосфамидом
Нарушения со стороны половых органов и молочных желез ⁴	очень часто	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
	нечасто	угнетение функции яичников и аменорея с симптомами менопаузы у пациенток в пременопаузе при лечении стандартными дозами. В очень редких случаях наблюдалось восстановление функции яичников при продолжении лечения
	очень редко	гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения ⁵	редко	дисплазия повреждение кожи у пациентов, получающих лучевую терапию вскоре после приема высоких доз бусульфана

¹ Диффузный интерстициальный фиброз легких с одышкой и гипоксией, неспецифическим непродуктивным кашлем возникает обычно после терапии как высокими, так и стандартными дозами бусульфана. 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.

² Считается, что в стандартных 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 центрлобулярного синусоидального фиброза.

Комбинация бусульфана и тиогуанина оказывает сильное токсическое действие на печень.

³ Более выраженные лучевые изменения кожи отмечаются 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, в области живота и в ладонных складках. Гиперпигментация может быть частью клинического синдрома.

⁴ Исследование бусульфана в опытах на животных выявило его токсическое действие на репродуктивную систему.

⁵ Клинический синдром (слабость, сильная утомляемость, анорексия, снижение массы тела, тошнота и рвота, гиперпигментация кожи), напоминающий адrenaловую недостаточность (болезнь Аддисона), но без биохимических признаков угнетения надпочечников, гиперпигментации слизистых оболочек и выпадения волос, наблюдался в нескольких случаях при длительной терапии бусульфаном. Проявления синдрома исчезли у части больных 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 результате 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 (стандартная общая доза препарата Милеран в комбинации с другими препаратами составляет 14–16 мг/кг внутрь в течение 4 дней подряд [3,5–4 мг/кг/сут в несколько приемов]), 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. Для лечения передозировки бусульфана следует учитывать использование диализа, на основании сообщения об успешном проведении диализа бусульфана.

При наличии признаков токсического действия на гемопоэз проводят соответствующую симптоматическую терапию.

Поскольку бусульфан метаболизируется путем конъюгации с глутатионом, следует рассмотреть применение глутатиона.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Иммунизация с использованием живых вакцин может послужить причиной развития инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом. В связи с этим не рекомендуется вакцинация иммуно-компрометированных пациентов живыми вакцинами.

Сочетание бусульфана с другими пульмоноотоксичными цитостатическими препаратами может усиливать токсическое действие на ткань легких.

При применении комбинации бусульфан-мелфалан у детей сообщалось, что введение мелфалана менее чем через 24 часа после последнего приема бусульфана внутрь может способствовать развитию токсичности.

Назначение фенитоина пациентам, принимающим высокие дозы препарата Милеран, может привести к снижению эффекта последнего.

Одновременное применение бусульфана в высокой дозе и итраконазола приводит

к снижению клиренса бусульфана примерно на 20 % и повышению его уровня в плазме. В комбинации с метронидазолом (1200 мг/сут в три приема) уровень бусульфана в плазме повышается примерно на 80 %. Флуконазол не оказывает эффекта на клиренс бусульфана при одновременном применении. Таким образом, сочетание высоких доз бусульфана с итраконазолом или метронидазолом повышает риск развития токсичных эффектов бусульфана (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов, получающих бусульфан в высокой дозе и циклофосфамид, отмечалось снижение частоты окклюзии вен печени и других связанных с лечением токсических эффектов, если первую дозу циклофосфамида вводили более чем через 24 часа после последней дозы бусульфана.

Парацетамол снижает уровень глутатиона в крови и тканях и, таким образом, может снижать клиренс бусульфана при одновременном применении.

Отмечалось возрастание экспозиции бусульфана при одновременном приеме бусульфана и деферазирокса. Механизм этого взаимодействия до конца не ясен. Рекомендуется регулярно измерять концентрацию бусульфана в плазме крови и при необходимости корректировать дозу препарата у пациентов, которые получают или недавно получали деферазирокс.

Особые указания

Милеран является цитотоксическим средством, которое следует использовать только под контролем врачей, имеющих опыт применения подобных препаратов.

Безопасное обращение с таблетками препарата Милеран

При использовании препарата Милеран следует выполнять рекомендации по применению цитотоксических препаратов. При неповрежденной наружной оболочке соприкосновение таблеток препарата Милеран с кожей безвредно. Деление таблеток запрещено.

Милеран следует с осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции органов дыхания. Следует регулярно наблюдать за функцией легких у таких пациентов. При появлении признаков токсического действия на ткань легких Милеран следует отменить.

Как правило, Милеран не применяют в комбинации с лучевой терапией или вскоре после проведения курса радиотерапии.

Милеран неэффективен 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 отмечают гиперурикемия и/или гиперурикозурия, которые следует устранить перед назначением препарата Милеран. Во время лечения препаратом Милеран необходима профилактика гиперурикемии и мочеислой нефропатии, включая потребление достаточного количества жидкости и применение аллопуринола.

Исследования у пациентов с нарушением функции почек не проводились, однако, поскольку бусульфан в умеренных количествах выводится с мочой, подбор дозы у этих пациентов не рекомендуется. Рекомендуется проявлять осторожность.

У пациентов с нарушением функции печени применение препарата Милеран не оценивали. Поскольку бусульфан метаболизируется в основном печенью, следует соблюдать осторожность у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени, особенно при тяжелом нарушении.

Лекарственный препарат Милеран содержит лактозу. Препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или нарушение всасывания глюкозы и галактозы.

Терапия в стандартной дозе

При одновременном приеме бусульфана и итраконазола или метронидазола следует тщательно контролировать состояние пациента с целью своевременного выявления признаков интоксикации бусульфаном. При одновременном применении этих препаратов с бусульфаном рекомендуется раз в неделю проводить анализ крови.

Терапия в высокой дозе (при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток)

При лечении высокими дозами препарата Милеран пациентам следует принимать

противосудорожные препараты с профилактической целью; предпочтительнее назначать препараты бензодиазепинового ряда, чем фенитоин.

Сопутствующая терапия итраконазолом или метронидазолом и бусульфаном в высокой дозе может быть связана с повышенным риском токсичности бусульфана. Одновременная терапия бусульфаном в высокой дозе и метронидазолом не рекомендуется. Одновременная терапия бусульфаном в высокой дозе и итраконазолом должна проводиться по усмотрению лечащего врача и основываться на оценке соотношения «польза-риск». Ожесточение вен печени — одно из основных осложнений на фоне терапии бусульфаном. Пациенты, которым ранее проводилась лучевая терапия, три или более циклов химиотерапии или трансплантация стволовых клеток, могут относиться к группе повышенного риска. У пациентов, получающих бусульфан в высокой дозе и циклофосфамид, отмечалось снижение частоты ожесточения вен печени и других связанных с лечением токсических эффектов, если первую дозу циклофосфамида вводили более чем через 24 часа после последней дозы бусульфана.

При терапии бусульфаном наблюдается угнетение функции костного мозга, особенно тромбоцитопения. Бусульфан следует с крайней осторожностью применять у пациентов, резерв костного мозга которых снижен вследствие предшествующей лучевой терапии или лечения другими цитотоксическими препаратами. Следует немедленно прекратить терапию в случае резкого падения количества тромбоцитов или развития пурпуры. Дозы выше 4 мг связаны с повышенным риском тромбоцитопении или необратимого угнетения функции костного мозга.

Мониторирование. Во время лечения препаратом Милеран 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. Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Милеран для лечения истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии, учитывая канцерогенные свойства препарата. При указанных заболеваниях не рекомендуется применять Милеран у пациентов молодого возраста или при отсутствии симптомов. Если назначение препарата Милеран необходимо, то курсы терапии должны быть как можно короче.

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 задержкой 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.

Оогенез и сперматогенез. Бусульфан нарушает оогенез и сперматогенез. Он может вызывать бесплодие и у мужчин, и у женщин.

Бусульфан нарушает сперматогенез в эксперименте у животных; у мужчин описаны случаи бесплодия, азооспермии и атрофии яичек.

Мужчин, получающих Милеран, следует проинформировать о консервации спермы перед лечением.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Нет данных о влиянии бусульфана на способность управлять машиной и работать со сложным оборудованием. Учитывая фармакологические свойства препарата Милеран, такое влияние маловероятно.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг.

По 25 таблеток во флакон темного стекла гидролитического класса III, запаянный мембраной и укупоренный навинчивающейся крышкой с устройством против вскрытия детьми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия

Производитель

Экселла ГмбХ и Ко. КГ

Нюрнбергер Штрассе 12, 90537

Фойхт, Германия

Вторичная (потребительская) упаковка / выпускающий контроль качества

ООО «СКОПИНФАРМ», Россия

391800, Рязанская область, Скопинский район, территория Промышленная зона № 1, здание 1

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Аспен Хэлс»

123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2

Тел.: +7 (495) 969-20-51,

факс: +7 (495) 969-20-53

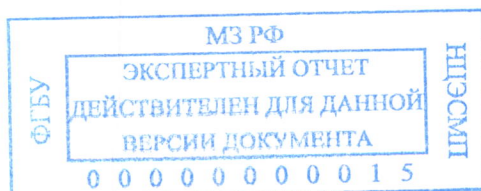
ru-info@aspenpharma.eu

Специалист по регистрации

ООО «Аспен Хэлс»



Захода К.Е.



142044