

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Милеран, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бусульфан.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2 мг бусульфана.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Милеран может быть назначен только врачом с опытом лечения онкологических заболеваний.

Режим дозирования

Препарат 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 в сутки (менее одной таблетки), препарат можно принимать не ежедневно, а с интервалами в один или более дней. Таблетки препарата Милеран неделимы.

Хронический миелолейкоз

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

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

Индивидуальная реакция на препарат Милеран варьируется; 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 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. Она является более обоснованной при короткой продолжительности ремиссий.

Цель лечения — поддержать число лейкоцитов на уровне $10-15 \times 10^9/\text{л}$; 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: Препарат Милеран следует назначать в более низких дозах, если он применяется в комбинации с другими цитотоксическими средствами.

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 препарат 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 $500 \times 10^9/\text{л}$.

Особые группы пациентов

Пациенты с избыточной массой тела

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

Лица пожилого возраста

Специальных рекомендаций нет.

Дети

Хронический миелолейкоз у детей встречается редко, поэтому рекомендуемых доз препарата Милеран не существует.

Препарат Милеран можно применять для лечения хронического миелоидного лейкоза с наличием филадельфийской хромосомы (Ph'-позитивного лейкоза), но при ювенильном Ph'-негативном варианте лейкоза ответ на терапию бусульфаном плохой.

Способ применения

Внутрь. При приеме таблетки не следует делить на части.

Таблетки не предназначены для применения у пациентов, которые не в состоянии проглотить таблетку, включая младенцев и детей раннего возраста.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бусульфану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Ранее выявленная резистентность к бусульфану.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Деление таблеток запрещено.

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

Препарат Милеран неэффективен в стадии бластной трансформации.

Пациенты с нарушениями функции органов дыхания

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

Пациенты с гиперурикемией и/или гиперурикозурией

У пациентов с хроническим миелолейкозом нередко отмечаются гиперурикемия и/или гиперурикозурия, которые следует устранить перед назначением препарата Милеран.

Пациенты с нарушением функции почек

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. Во время лечения препаратом Милеран необходима профилактика гиперурикемии и мочекистой нефропатии, включающая потребление достаточного количества жидкости и применение аллопуринола.

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.

Мониторинг

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 aberrации.

По заключению Всемирной организации здравоохранения (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 препарат 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 на 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 на животных; у мужчин описаны случаи бесплодия, азооспермии и атрофии яичек. Мужчин, получающих препарат Милеран, следует проинформировать о консервации спермы перед лечением.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью применение препарата Милеран не оценивали. Поскольку бусульфан метаболизируется в основном печенью, следует соблюдать осторожность у пациентов с уже имеющейся печеночной недостаточностью, особенно при тяжелых нарушениях.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

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 4.4.).

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.

Одновременное применение тиогуанина и бусульфана оказывает сильное токсическое действие на печень.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

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

Беременность

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 препарат Милеран, не рекомендуется кормить ребенка грудью.

Фертильность

Препарат 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.

Препарат 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по влиянию препарата Милеран на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

В отношении препарата Милеран нет современных клинических данных, которые можно было бы использовать для оценки частоты нежелательных реакций. Частота возникновения нежелательных реакций может варьировать в зависимости от полученной пациентом дозы бусульфана, а также от используемых комбинаций с ним других препаратов.

Для определения частоты встречаемости нежелательных реакций используются следующие категории:

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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органные классы	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	очень часто	дозозависимое угнетение функции костного мозга, проявляющееся 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 органа зрения	редко	поражение хрусталика, включая катаракту, которая может быть двусторонней; истончение роговицы наблюдалось после трансплантации костного мозга, которой

Системно-органные классы	Частота	Нежелательные реакции
		предшествовала терапия высокими дозами бусульфана
Нарушения со стороны сердца	часто	тампонада сердца у пациентов с талассемией, получающих высокие дозы бусульфана
Нарушения со стороны дыхательной системы, 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
	частота неизвестна	легочная гипертензия
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
	частота неизвестна	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, костной и соединительной ткани	редко	синдром Шегрена

Системно-органные классы	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто	геморрагический цистит при лечении высокими дозами в комбинации с циклофосфамидом
Нарушения со стороны репродуктивной системы 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 бусульфана
	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 нарушения и реакции 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 бусульфана. Другие цитотоксические препараты могут вызывать аддитивное токсическое поражение легких.

² Считается, что в стандартных терапевтических дозах бусульфана 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 адреналовую 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкилирующие соединения; алкилсульфонаты.

Код АТХ: L01AB01.

Механизм действия

Бусульфан — бифункциональное алкилирующее соединение. Полагают, что 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 гранулоцитопозэ полностью не установлены.

Фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальная концентрация 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 варьируют и составляют: 8260 нг/ч/мл (диапазон от 2484 до 21 090) и 1047 нг/мл (диапазон от 295 до 2558) соответственно при измерении ВЭЖХ; а также 6135 нг/ч/мл (диапазон от 3978 до 12 304) 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.

Элиминация

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

Пациенты с избыточной массой тела

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

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 $37,5 \text{ мг/м}^2$ 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Мутагенность

Бусульфан обладает мутагенными свойствами в различных экспериментальных системах, включая бактерии (тест Эймса на сальмонелле), грибы, дрозифилу и культивируемые клетки лимфомы мыши. Цитогенетические исследования бусульфана *in vivo* на грызунах показали увеличение частоты хромосомных aberrаций как в половых, так и в соматических клетках.

Канцерогенность

Доклинических исследований недостаточно для определения канцерогенного потенциала бусульфана (см. раздел 4.4.).

Тератогенность

Результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что бусульфан вызывает аномалии развития плода и неблагоприятные последствия для потомства, включая дефекты опорно-двигательного аппарата, снижение массы и размера тела, нарушение развития половых желез и влияние на фертильность.

Фертильность

У экспериментальных животных бусульфан влияет на сперматогенез. Ограниченное число исследований на самках животных показало выраженное и необратимое влияние бусульфана на фертильность, вызывая истощение яйцеклеток.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза безводная

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид

Триацетин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

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 листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Препарат Милеран содержит вещество с выраженным цитотоксическим действием, поэтому его можно применять только под наблюдением врача, имеющего опыт применения таких 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.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ирландия

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Аспен Хэлс»

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

Тел.: (495) 969 20 51,

Факс: (495) 969 20 53

Электронная почта: ru-info@aspenpharma.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(011049)-(РГ-RU) от 23 июля 2025 г.

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Милеран доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.