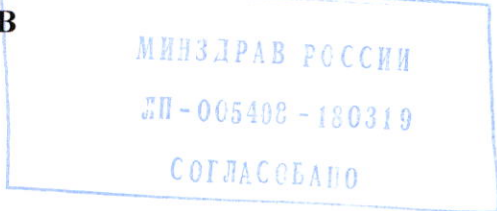


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
БУСУЛЬФАН-НАТИВ



Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бусульфан-натив

Международное непатентованное наименование: бусульфан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Наименование	Содержание в таблетке, мг
<i>Действующее вещество:</i>	
Бусульфан	2,0
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Лактоза безводная	92,5
Крахмал прежелатинизированный	5,0
Магния стеарат	0,5
<i>Состав пленочной оболочки:</i>	
Пленочное покрытие Опадрай II желтый 85F32771 (поливиниловый спирт – 35,0 – 49,00 %, тальк – 9,80 – 25,00 %, макрогол 3350 – 7,35–35,20 %, титана диоксид и краситель железа оксид жёлтый – 15,15 – 30,00 %)	5,0

Описание

Двояковыпуклые таблетки круглой формы, покрытые оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01AB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бусульфан – бифункциональный алкилирующий препарат. Полагают, что механизм действия бусульфана обусловлен связыванием с ДНК; были выделены ди-гуаниловые производные, но образование межцепочечных связей не было подтверждено.

Причины уникального селективного влияния бусульфана на гранулоцитопозэ полностью не установлены. Бусульфан не позволяет добиться излечения, однако он значительно

снижает общее число гранулоцитов и приводит к облегчению симптомов заболевания и улучшению общего состояния пациентов.

Терапия бусульфаном 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

Бусульфан в дозах 2-6 мг хорошо всасывается. Максимальные концентрации (C_{max}) бусульфана в плазме крови составили 3,1-5,9 мкг/мл у пациента, получившего суммарную дозу 16,0 мг/кг, и 3,8-9,7 мкг/мл у двух пациентов, получивших суммарную дозу 20,0 мг/кг.

Распределение

Стационарные концентрации бусульфана в плазме крови варьируются от 0,5 до 2,0 мкг/мл (2-8 мкмоль). При назначении в высоких дозах бусульфан проникает в спинномозговую жидкость, где его концентрации сравнимы с плазменными. Соотношение концентраций бусульфана в спинномозговой жидкости и плазме крови составляет в среднем 1,3 : 1. Соотношение концентраций бусульфана в слюне и плазме крови составляет 1,1 : 1.

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

Метаболизм

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 2,57 часа.

Показатели фармакокинетики бусульфана также изучались у пациентов, принимавших высокие дозы бусульфана (1 мг/кг каждые 6 часов в течение 4 дней). $T_{1/2}$ составлял 3,4 часа после приема первой дозы и 2,3 часа после приема последней дозы. Эти данные позволяют предположить, что бусульфан может повышать скорость своего собственного метаболизма при повторном применении.

У пациентов, получавших высокие дозы бусульфана, в моче были обнаружены его метаболиты: 3-гидроксисульфолан, тетрагидротиофен-1-оксид и сульфолан.

Выведение

Незначительное количество бусульфана (1-2 %) выводится почками в неизменном виде.

Показания к применению

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

Бусульфан вызывает длительную ремиссию при истинной полицитемии, особенно протекающая с выраженным тромбоцитозом.

Бусульфан 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

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

Поскольку препарат Бусульфан-натив содержит лактозу, он должен применяться с осторожностью при непереносимости лактозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Необходимо избегать назначения бусульфана во время беременности.

Период грудного вскармливания

Женщинам, принимающим бусульфан, не рекомендуется кормить ребенка грудью.

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 бусульфана в третьем триместре беременности может сопровождаться нарушением роста плода. В то же время известно много случаев рождения здоровых детей после воздействия бусульфана *in vivo*, даже во время первого триместра беременности.

Способ применения и дозы

Препарат Бусульфан-натив обычно назначают курсами или постоянно. Дозу подбирают индивидуально для каждого пациента в зависимости от клинического состояния и

гематологических показателей. Если пациенту необходима доза менее 2 мг в сутки (менее одной таблетки), препарат Бусульфан-натив можно принимать не ежедневно, а с интервалами в один или более дней. Делить таблетку на части нельзя.

Хронический миелолейкоз

Индукция ремиссии у взрослых

Лечение обычно начинают сразу после установления диагноза.

Доза препарата Бусульфан-натив составляет 0,06 мг/кг в сутки; максимальная начальная доза – 4 мг в сутки, ее можно назначать в один прием.

Индивидуальная реакция на бусульфан переменчива, у некоторых пациентов возможна высокая чувствительность клеток костного мозга к бусульфану. Во время индукции ремиссии необходимо проводить контроль анализа 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 $100 \times 10^9/\text{л}$ сопровождается значительным риском длительной и, возможно, необратимой аплазии костного мозга.

Поддерживающая терапия у взрослых

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 препарата Бусульфан-натив составляет 0,5-2 мг в сутки, однако в индивидуальных случаях она может быть значительно ниже. Препарат Бусульфан-натив следует назначать в более низких дозах, если он применяется в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными средствами.

Некоторые специалисты предпочитают проводить непрерывную поддерживающую терапию. Постоянное лечение является более обоснованным при короткой продолжительности ремиссий.

Длительная ремиссия лейкоза может быть обеспечена без последующей терапии бусульфаном; дополнительные курсы лечения обычно проводят при повышении числа лейкоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ или при появлении симптомов заболевания.

Применение у детей

Хронический миелолейкоз у детей встречается редко.

Бусульфан можно применять для лечения лейкоза с филадельфийской хромосомой (Ph⁻-позитивного). Ювенильный Ph⁻-негативный вариант на терапию бусульфаном отвечает плохо.

Истинная полицитемия

Обычно доза бусульфана составляет 4-6 мг в сутки, лечение проводится в течение 4-6 недель под тщательным контролем числа клеток крови, особенно тромбоцитов.

При развитии рецидивов может быть возобновлена курсовая терапия или в качестве альтернативы может проводиться поддерживающая терапия в дозе, составляющей приблизительно половину индукционной дозы.

Если лечение полицитемии в основном осуществляется путем венесекций, то для контроля числа тромбоцитов могут быть назначены короткие курсы.

Миелофиброз

Обычно начальная доза бусульфана составляет 2-4 мг в сутки. Необходим тщательный контроль гематологических показателей, учитывая очень высокую чувствительность клеток костного мозга при миелофиброзе.

Эссенциальная тромбоцитемия

Обычно доза бусульфана составляет 2-4 мг в сутки. 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

Частота нежелательных реакций может варьироваться в зависимости от полученной пациентом дозы бусульфана, а также от используемых в комбинации с ним других лекарственных средств.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» – $> 10\%$; «часто» – $> 1\%$ и $< 10\%$, «нечасто» – $> 0,1\%$ и $< 1\%$, «редко» – $> 0,01\%$ и $< 0,1\%$, «очень редко» – $< 0,01\%$, включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – дозозависимое угнетение костного мозга, проявляющееся лейкопенией и особенно тромбоцитопенией; редко – апластическая анемия, обычно после длительного применения стандартных доз, а также при использовании высоких доз бусульфана.

Нарушения со стороны нервной системы: редко – судороги при использовании высоких доз бусульфана; очень редко – тяжелая миастения.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – изменения хрусталика и катаракта, которые могут быть двусторонними; 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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – интерстициальный фиброз легких.

Диффузный интерстициальный фиброз легких с прогрессирующей одышкой и стойким непродуктивным кашлем возникает редко, обычно после длительного лечения в течение нескольких лет. Гистологические признаки включают атипичные изменения эпителия альвеол и бронхиол и присутствие гигантских клеток с крупными гиперхроматическими ядрами. В случае обнаружения токсического поражения легких прогноз даже несмотря на отмену бусульфана неблагоприятный, в этой ситуации пользы от применения глюкокортикостероидов 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 лекарственные средства могут вызывать аддитивное токсическое поражение легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота, диарея и изъязвление слизистой оболочки полости рта при использовании высоких доз бусульфана (вероятно, симптомы можно облегчить путем применения дробных доз); *редко* – сухость слизистых оболочек полости рта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – гипербилирубинемия, желтуха, окклюзия печеночных вен и центролобулярный синусоидальный фиброз с гепатоцеллюлярной атрофией и некрозом при использовании высоких доз бусульфана; *редко* – холестатическая желтуха и нарушения функции печени при использовании обычных доз бусульфана, центролобулярный синусоидальный фиброз. Считается, что в обычных терапевтических дозах бусульфан не оказывает значимого токсического действия на печень. Вместе с тем, ретроспективный анализ патологоанатомических данных о пациентах, которые получали низкие дозы бусульфана не менее двух лет по поводу хронического гранулоцитарного лейкоза, выявил наличие центролобулярного синусоидального фиброза.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – алоpecia при лечении высокими дозами бусульфана, гиперпигментация; редко – алоpecia при использовании обычных доз бусульфана, кожные реакции, включая крапивницу, многоформную эритему, узловатую эритему, позднюю кожную порфирию, сыпь аллопуринолового типа, а также чрезмерную сухость и ломкость кожи с полным ангидрозом, хейлоз, синдром Шегрена (воспалительное системное поражение соединительной ткани, характеризующиеся вовлечением в патологический процесс слюнных желез, слезных желез, а также желез слизистых оболочек). Более выраженные лучевые изменения кожи у пациентов, получающих лучевую терапию вскоре после лечения высокими дозами бусульфана.

Описаны случаи гиперпигментации, в частности у темнокожих пациентов. Зачастую она наиболее выражена на шее, верхней части туловища, сосках, животе и в ладонных складках. Гиперпигментация может быть частью клинического синдрома.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – геморрагический цистит при лечении высокими дозами бусульфана в комбинации с циклофосфамидом.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень часто – угнетение функции яичников и аменорея с симптомами менопаузы у пациенток в пременопаузе при лечении высокими дозами бусульфана; 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; нечасто – угнетение функции яичников и аменорея с симптомами менопаузы у пациенток в пременопаузе при лечении обычными дозами бусульфана (в очень редких случаях наблюдалось восстановление функции яичников при продолжении лечения); очень редко – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень редко – клинический синдром (слабость, сильная усталость, анорексия, снижение массы тела, тошнота и рвота, гиперпигментация кожи), напоминающий адреналовую недостаточность (болезнь Аддисона), но без биохимических признаков угнетения надпочечников, гиперпигментации слизистых оболочек и выпадения волос; редко – распространенная дисплазия эпителия (наблюдается в редких случаях после длительной терапии бусульфаном). Этот синдром иногда исчезает после отмены бусульфана.

У пациентов, получавших бусульфан, обнаружены многочисленные гистологические и цитотоксические 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

Острая передозировка

Симптомы: проявлением острой дозолимитирующей токсичности бусульфана у человека является миелосупрессия. Если бусульфан применяют в высокой дозе в сочетании с трансплантацией костного мозга, то дозолимитирующим фактором становится токсическое действие на желудочно-кишечный тракт с поражением слизистых оболочек, тошнотой, рвотой, диареей и анорексией.

Хроническая передозировка

Симптомы: угнетение функции костного мозга и панцитопения.

Лечение

Антидот неизвестен. Сведений о возможной эффективности диализа нет. При наличии признаков токсического действия на гемопоэз проводят соответствующую симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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

Одновременное применение бусульфана с итраконазолом и метронидазолом может снижать клиренс бусульфана.

При совместной терапии бусульфаном и циклофосфамидом возможно повышение клиренса бусульфана и циклофосфамида соответственно.

Комбинация бусульфана и тиогуанина оказывает сильное токсическое действие на печень.

Особые указания

Бусульфан является цитотоксическим лекарственным средством, которое следует использовать только под контролем врачей, имеющих опыт применения подобных лекарственных средств.

При интактной наружной оболочке использование таблеток бусульфана не представляет риска. Таблетки не следует делить на части. При использовании таблеток препарата Бусульфан-натив следует выполнять рекомендации по применению цитотоксических лекарственных средств.

Препарат Бусульфан-натив следует отменить при проявлении признаков токсического действия на ткань легких.

Как правило, бусульфан не применяют в комбинации с радиотерапией или вскоре после проведения курса радиотерапии.

Бусульфан не эффективен в стадии бластной трансформации.

Если пациенты с возможным токсическим поражением легких нуждаются в проведении общей анестезии, то концентрацию вдыхаемого кислорода следует поддерживать на наиболее низком безопасном уровне; в послеоперационном периоде необходимо тщательно контролировать и поддерживать функцию внешнего дыхания.

У пациентов с хроническим миелолейкозом нередко отмечаются гиперурикемия и/или гиперурикозурия, которые следует устранить перед назначением бусульфана. Во время лечения бусульфаном необходима профилактика гиперурикемии и мочекислотной нефропатии, включая потребление достаточного количества жидкости и применение аллопуринола.

При лечении высокими дозами бусульфана пациентам следует принимать противосудорожные лекарственные средства с профилактической целью, предпочтительнее назначать лекарственные средства бензодиазепинового ряда, чем фенитоин.

При одновременном применении бусульфана с итраконазолом и метронидазолом следует тщательно контролировать состояние пациента с целью своевременного выявления признаков интоксикации бусульфаном.

У пациентов, получавших терапию бусульфаном в сочетании с циклофосфамидом или другими химиотерапевтическими препаратами до осуществления процедуры трансплантации костного мозга, наблюдались случаи развития веноокклюзионной болезни печени, некоторые из которых могли представлять собой угрозу жизни пациентов. Возможные факторы риска развития веноокклюзионной болезни печени включали в себя, в частности, общую дозу бусульфана, превышающую 16 мг/кг, исходя из расчета по идеальной массе тела пациента, а также одновременное применение нескольких алкилирующих агентов.

При одновременном применении бусульфана с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его нежелательных реакций и/или снижение выработки антител в организме пациента в ответ на введение вакцины. Необходим отказ от иммунизации (если она не одобрена врачом) в интервале от 3 месяцев до 1 года после применения бусульфана.

Мониторирование. Во время лечения бусульфаном необходимо регулярно проводить контроль клинического 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 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 лекарственные средства, оказывает лейкозогенное действие. Хотя острый лейкоз, вероятно, является компонентом естественного течения истинной полицитемии, длительная терапия алкилирующим лекарственным средством может повысить риск его развития.

Фертильность

В доклинических исследованиях была выявлена репродуктивная токсичность бусульфана. У женщин в пременопаузе часто наблюдается подавление функции яичников и аменорея с симптомами менопаузы. В редких случаях отмечалось восстановление функции яичников при продолжении лечения.

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

Лечение высокими дозами бусульфана девочек в детском и подростковом возрасте приводило к недостаточности функции яичников, включая отсутствие пубертатного периода.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по влиянию бусульфана на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Однако, поскольку при применении бусульфана возможно развитие побочных реакций со стороны нервной системы (судороги, миастения), органа зрения (изменения хрусталика и катаракта), желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) и др., следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг.

По 25 таблеток в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена низкого давления с кольцом контроля первого вскрытия или без него. На банки наклеивают этикетку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

E-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

143422, Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее.

Генеральный директор
ООО «Натива»



A.А. Малин