

ГЛОСУЛЬФАН

Таблетки вкриті плівковою оболонкою по 2 мг

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18361/02/02

від 06.10.2020

**Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу, або інформації про
застосування лікарського засобу,**

засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника

Заявник: ГЛОБЕЛА ФАРМА ПВТ. ЛТД., Індія



ГЛОСУЛЬФАН (GLOSULFAN) БУСУЛЬФАН таблетки 2 мг (Ф.США)

Назва препарату

Загальноприйнята назва або МНН

БУСУЛЬФАН таблетки 2 мг (Ф. США)

Торгова назва ГЛОСУЛЬФАН

Склад

Кожна таблетка вкрита плівковою оболонкою, містить:

Бусульфану 2 мг (Ф. США)

Опис

Фізичні властивості (наприклад, колір, розмір, форма, маркування або відбиток, покриття)

Круглі таблетки білого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

Хімічна назва

4-(метансульфонілокси) бутилметансульфонат

Молекулярна маса

246.302

Емпірична/структурна формула:

$C_6H_{14}O_6S_2$

Фармакодинаміка/Фармакокінетика

ФАРМАКОДИНАМІКА

Бусульфан (1,4-бутандіол диметансульфонат) - біфункціональний алкілюючий агент. Вважається, що зв'язування з ДНК відіграє певну роль у способі його дії; дигуанілові деривати ізолюються, але міжсмугове зшивання не остаточно продемонстровано. Основа для однозначно селективного впливу бусульфану на гранулоцитопоез до кінця не з'ясована. Хоча не лікувальний ГЛОСУЛЬФАН дуже ефективний у зниженні загальної маси гранулоцитів, полегшенні симптомів захворювання та поліпшенні клінічного стану пацієнта. Доведено, що ГЛОСУЛЬФАН краще опромінення селезінки, якщо судити про час виживання та підтримання рівня гемоглобіну, і настільки ж ефективний для контролю розміру селезінки.

ФАРМАКОКІНЕТИКА

Всмоктування:

Біодоступність перорального бусульфану демонструє великі внутрішньо індивідуальні варіації, що коливаються від 47% до 103% (середній показник - 68%) у дорослих.

Доведено, що площа під кривою (AUC) та пікові плазмові концентрації (C_{max}) Бусульфану лінійно залежні від дози. Після введення разової пероральної дози 2 мг Бусульфану AUC та C_{max} Бусульфану становили 125 ± 17 нанограм/год/мл та 28 ± 5 нанограм/мл відповідно. Повідомлялося про затримку між введенням Бусульфану та виявленням у плазмі до 2 год.

Розподіл:

Як повідомляється, обсяг розподілу Бусульфану становить 0,64 ± 0,12 л/кг у дорослих.

Нещодавно було доведено, що Бусульфан у великих дозах надходить у спинномозкову рідину (СПР) у концентраціях, порівнянних із концентраціями, виявленими у плазмі крові, із середнім показником СПР: плазма 1,3: 1. Розподіл слини: Бусульфан у плазмі крові становив 1,1: 1.

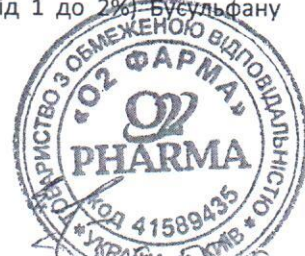
Повідомлялося, що рівень Бусульфану, який є зворотно пов'язаним з білками плазми, є незначним або приблизно 55%. Повідомлялося, що незворотне зв'язування препарату з клітинами крові та білками плазми крові становить відповідно 47% та 32%.

Метаболізм:

Метаболізм Бусульфану передбачає реакцію з глутатіоном, яка відбувається через печінку і опосередковується глутатіон-S-трансферазою. Сечові метаболіти Бусульфану були визначені як 3-гідроксисульфолан, 1-оксид тетрагідротіофен та сульфолан у пацієнтів, які отримували високу дозу Бусульфану. Дуже мало Бусульфану виводиться з сечею в незміненому вигляді.

Виведення:

Середній період напіввиведення Бусульфану становить від 2,3 до 2,8 год. Дорослі пацієнти продемонстрували кліренс Бусульфану 2,4-2,6 мл/хв/кг. Повідомлялося, що період напіввиведення Бусульфану зменшується при повторному дозуванні, що дозволяє припустити, що Бусульфан потенційно збільшує власний метаболізм. Дуже мало (від 1 до 2%) Бусульфану виводиться з сечею в незміненому вигляді.



Показання

Бусульфан показаний, як підготовче лікування перед трансплантацією гемопоетичної прогеніторної клітини у пацієнтів, коли комбінація високих доз Бусульфану та циклофосфаміду вважається найкращим доступним варіантом.

Бусульфан показаний для паліативного лікування хронічної фази хронічного гранулоцитарного лейкозу. Також ефективний при продукуванні тривалої ремісії при поліцитемії, особливо у випадках із вираженим тромбоцитозом. Корисний в окремих випадках есенціальної тромбоцитемії та мієлофіброзу.

Рекомендована доза

ГЛОСУЛЬФАН повинен призначатися тільки лікарем-фахівцем, який має досвід лікування проблем з кров'ю.

ГЛОСУЛЬФАН необхідно завжди приймати відповідно до рекомендацій лікаря. Важливо приймати препарат у відповідний час. На етикетці упаковки вказано, скільки таблеток приймати і як часто їх приймати. Якщо на етикетці не написано або якщо ви не впевнені, зверніться до лікаря, медсестри чи фармацевта. Ковтати таблетки слід цілими, запиваючи склянкою води.

Таблетки не ламати, розминати або жувати. Дозування ГЛОСУЛЬФАН залежить від відповідної проблеми з кров'ю або раку крові. Лікар також може змінити дозу під час лікування, залежно від показань пацієнта. Якщо приймати велику дозу ГЛОСУЛЬФАНУ, лікар також може призначити інший лікарський засіб, який називається бензодіазепін. Він допоможе уникати приступів.

Стандартна перша доза становить до 4 мг, що дається як разова доза. Потім лікар визначає розмір наступних доз, виходячи з ваги пацієнта. Зазвичай лікування триває від 12 до 20 тижнів. Може бути більше одного курсу лікування. Деяким людям доводиться приймати ГЛОСУЛЬФАН протягом довгого періоду часу. Якщо необхідно приймати цей засіб довгостроково, стандартна доза становить від 0,5 мг до 2 мг щодня. Якщо доза менше 2 мг щодня, лікар може попросити приймати таблетки лише в певні дні. Необхідно ретельно дотримуватися вказівок лікаря. Хронічний мієлоїдний лейкоз у дітей зустрічається рідко, і немає рекомендованої дози ГЛОСУЛЬФАНУ.

Протипоказання

ГЛОСУЛЬФАН не слід застосовувати пацієнтам, хвороба яких показала стійкість до Бусульфану. ГЛОСУЛЬФАН не слід давати пацієнтам, які раніше мали реакцію гіперчутливості до Бусульфану або будь-якого іншого компонента препарату.

Попередження та запобіжні заходи

Найбільш послідовною токсичністю, пов'язаною з дозою, є пригнічення кісткового мозку. Це може проявлятися анемією, лейкопенією, тромбоцитопенією або будь-якою їх комбінацією. Обов'язково пацієнти мають негайно повідомляти про розвиток лихоманки, ангіни, ознак місцевої інфекції, кровотечі з будь-якої ділянки або симптомів, що свідчать про анемію. Будь-який з цих значень може вказувати на токсичність Бусульфану; однак вони також можуть вказувати на перетворення захворювання в гостру «бластичну» форму. Оскільки, Бусульфан може мати вплив із затримкою, важливо тимчасово відмінити ліки при перших ознаках аномального великого або виключно швидкого падіння будь-якого з утворених елементів крові. Пацієнтам ніколи не можна дозволяти приймати препарат без ретельного медичного нагляду. Повідомлялося про судоми у пацієнтів, які отримували Бусульфан. Як і будь-який потенційно епілептогенний препарат, слід дотримуватися обережності при призначенні Бусульфану пацієнтам з анамнезом судомного розладу, травмою голови або прийомом інших потенційно епілептогенних препаратів. Деякі дослідники застосовували профілактичну терапію протисудомними препаратами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Вакцинація живими організмами не рекомендована особам з ослабленим імунітетом (див. «Попередження та запобіжні заходи»).

Дія інших цитотоксиків, що викликають легеневу токсичність, може бути адитивною.

Прийом фенітоїну пацієнтами, які отримують високу дозу Бусульфану, може призвести до зниження мієлоблативного ефекту. Повідомлялося, що у пацієнтів, які отримували високу дозу Бусульфану з одночасним прийомом ітраконазолу, кліренс Бусульфану знижувався приблизно на 20% при відповідному підвищенні рівня Бусульфану в плазмі крові. Повідомлялося, що метронідазол збільшує залишковий рівень Бусульфану приблизно на 80%. Флуконазол не впливав на кліренс Бусульфану. Отже, повідомляється, що високі дози Бусульфану в поєднанні з ітраконазолом або метронідазолом асоціюються з підвищеним ризиком токсичності Бусульфану (див. «Попередження та запобіжні заходи»).

У пацієнтів, які отримували високу дозу Бусульфану та циклофосфаміду, коли перша доза циклофосфаміду була відкладена на > 24 години після останньої дози Бусульфану, спостерігалось зниження випадків печінкової венооклюзії та інших токсичностей, пов'язаних з режимом.

Фертильність, вагітність та лактація

Вагітність:

Як і у випадку з усією цитотоксичною хіміотерапією, слід порадити адекватні засоби контрацепції, якщо один з партнерів приймає Бусульфан.

За можливості, слід уникати застосування Бусульфану під час вагітності. У дослідженнях на тваринах (див. розділ 5.3 Доклінічні дані щодо безпечності) він має потенційний тератогенний ефект, а вплив під час другої половини вагітності призводив до порушення фертильності у потомства. У кожному окремому випадку очікувана користь від лікування матері повинна бути зважена щодо можливого ризику для плоду.



30

Повідомлялося про декілька випадків вроджених порушень, які не обов'язково відносяться до Бусульфану, а вплив на третьому триместрі може бути пов'язаний з порушенням внутрішньо маткового зростання. Однак зафіксовано також багато випадків народження нормальних дітей після впливу Бусульфану внутрішньоутробно, навіть протягом першого триместру.

Лактація:

Невідомо, чи виводиться бусульфан або його метаболіти в грудне молоко людини. Матері, які приймають бусульфан, не повинні годувати грудьми своїх дітей.

Небажаний вплив: Побічні дії

Дуже часто (більше 1 з 10 людей)

зниження кількості клітин крові та тромбоцитів,

погане самопочуття (нудота), блювання, діарея та виразки у роті - при високих дозах ГЛОСУЛЬФАНУ, пожовтіння білків очей або шкіри (жовтяниця) та ураження печінки - при високих дозах ГЛОСУЛЬФАНУ.

У жінок може припинитися менструація, фертильність може бути порушена, а менопауза може початися рано - при високих дозах ГЛОСУЛЬФАНУ.

У дівчаток початок статевого дозрівання може затягнутися або зупинитися.

У хлопчиків і чоловіків утворення сперматозоїдів може затягнутися, зменшитися або зупинитися, а яєчка можуть зменшитися в розмірах.

Запалення легень без ознак інфекції (так званий синдром пневмонії) - при високих дозах ГЛОСУЛЬФАНУ.

Відомі симптоми передозування та особливості їхнього лікування:

Спостерігається шлунково-кишкова токсичність з мукозитом, нудотою, блювотою та діареєю, якщо ГЛОСУЛЬФАН застосовувати разом з трансплантацією кісткового мозку.

Антидот до Бусульфану невідомий. Основними токсичними ефектами є депресія кісткового мозку та панцитопенія.

Гематологічний статус слід ретельно контролювати та при необхідності вживати інтенсивних підтримуючих заходів.

Викликання блювоти або промивання шлунка з подальшим прийомом активованого вугілля будуть показані, якщо препарат було прийнято нещодавно. Діаліз може розглядатися при лікуванні передозування, оскільки є 1 звіт про успішний діаліз Бусульфану.

Дозування, форма випуску та інструкції щодо зберігання:

Таблетки випускаються в дозуванні 2 мг. Таблетки білого кольору, круглої форми, з обох сторін без відбитків покритих плівковою оболонкою. Блістер по 10 таблеток та 10 блістерів в упаковці ГЛОСУЛЬФАН.

Примітка: Усі стилі упаковки можуть не продаватися.

Зберігати при температурі нижче 30 °C. Зберігати в захищеному від світла місці. Зберігати в недоступному для дітей.

Уважно прочитайте інструкцію-вкладиш.

НАЗВА ТА АДРЕСА ВИРОБНИКА/ВЛАСНИКА ПРО РЕЄСТРАЦІЮ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Вироблено в Індії:

Компанія ГЛОБЕЛА ФАРМА Пвт. Лтд.

357, Джі.Ай.Ді.Сі., САЧІН,

СУРАТ - 394 230, ШТАТ ГУДЖАРАТ, ІНДІЯ

www.globelapharma.com



Н.І. Есєєв

ГЛОСУЛЬФАН**Таблетки вкриті плівковою оболонкою по 2 мг**

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18361/02/02від 06.10.2020

**Інформація про застосування лікарського засобу,
затверджена згідно з нормативними вимогами країни
Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган
якої керується високими стандартами якості, що
відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ,**

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника.

Заявник: ГЛОБЕЛА ФАРМА ПВТ. ЛТД., Індія

GLOSULFAN

BUSULFAN TABLETS USP 2 MG

Product Name
Generic Name or INN
BUSULFAN TABLETS USP 2 MG
Brand Name GLOSULFAN

Name and Strength of the active Ingredient (s)
 Each film coated tablet contains
 BUSULFAN USP 2 mg

Product Description
Physical Properties (e.g color, size, shape, marking or imprint, coating)
 A White colour round shaped film coated Tablets.

Chemical Name
 4-(methanesulfonyloxy)butyl methanesulfonate
Molecular weight
 246.302
Empirical / Structural formula:
 $C_6H_{14}O_6S_2$

Pharmacodynamics / Pharmacokinetics PHARMACODYNAMICS

Busulfan (1,4-butanediol dimethanesulfonate) is a bifunctional alkylating agent. Binding to DNA is believed to play a role in its mode of action and di-guanyl derivatives have been isolated but interstrand crosslinking has not been conclusively demonstrated. The basis for the uniquely selective effect of busulfan on granulocytopenia is not fully understood. Although not curative, GLOSULFAN is very effective in reducing the total granulocyte mass, relieving the symptoms of disease and improving the clinical state of the patient. GLOSULFAN has been shown to be superior to splenic irradiation when judged by survival times and maintenance of haemoglobin levels and is as effective in controlling spleen size.

PHARMACOKINETICS

Absorption:
 The bioavailability of oral Busulfan shows large intra-individual variations ranging from 47% to 103% (mean 68%) in adults.

The area under the curve (AUC) and peak plasma concentrations (C_{max}) of Busulfan have been shown to be linearly dose dependent. Following administration of a single 2 mg oral dose of Busulfan, the AUC and C_{max} of Busulfan were 125±17 nanograms.h/ml and 28±5 nanograms/ml respectively. A lag time between Busulfan administration and detection in the plasma of up to 2 h has been reported.

Distribution:
 Busulfan is reported to have a volume of distribution of 0.64±0.12 L/kg in adults. Busulfan given in high doses has recently been shown to enter the cerebrospinal fluid (CSF) in concentrations comparable to those found in plasma, with a mean CSF:plasma ratio of 1.3:1. The saliva:plasma distribution of Busulfan was 1.1:1.

The level of busulfan bound reversibly to plasma proteins has been variably reported to be insignificant or approximately 55%. Irreversible binding of drug to blood cells and plasma proteins has been reported to be 47% and 32%, respectively.

Metabolism:
 Busulfan metabolism involves a reaction with glutathione, which occurs via the liver and is mediated by glutathione-S-transferase. The urinary metabolites of busulfan have been identified as 3-hydroxysulpholane, tetrahydrothiophene 1-oxide and sulpholane, in patients treated with high-dose Busulfan. Very little busulfane is excreted unchanged in the urine.

Elimination:
 Busulfan has a mean elimination half life of between 2.3 and 2.8 h. Adult patients have demonstrated a clearance of busulfan of

2.4 to 2.6 ml/min/kg. The elimination half life of busulfan has been reported to decrease upon repeat dosing suggesting that busulfan potentially increases its own metabolism. Very little (1 to 2%) busulfan is excreted unchanged in the urine.

Indication

Busulfan is indicated as conditioning treatment prior to haematopoietic progenitor cell transplantation in patients when the combination of high dose busulfan and cyclophosphamide is considered the best available option.

Busulfan is indicated for the palliative treatment of the chronic phase of chronic granulocytic leukaemia. Also effective in producing prolonged remission in polycythaemia vera, particularly in cases with marked thrombocytosis. Useful in selected cases of essential thrombocythaemia and myelofibrosis.

Recommended Dose

GLOSULFAN should only be given to you by a specialist doctor who is experienced in treating blood problems.

Always take GLOSULFAN exactly as your doctor has told you. It is important to take your medicine at the right times. The label on your pack will tell you how many tablets to take and how often to take them. If the label doesn't say or if you are not sure, ask your doctor, nurse or pharmacist. Swallow your tablets whole with a glass of water.

Do not break, crush or chew the tablets. The dose of GLOSULFAN depends on your blood problem or blood cancer. Your doctor may also change your dose during your treatment, depending on your needs. If you take a high-dose of GLOSULFAN, your doctor may also prescribe another medicine called a benzodiazepine. This will help to stop you having a fit.

The usual first dose is up to 4 mg, given as a single dose. Your doctor will then decide on the size of the next doses, based on your weight. The treatment is normally a course which lasts for 12 to 20 weeks. You may have more than one course of treatment. Some people have to take GLOSULFAN long term. If you have to take it long term, the usual dose is 0.5 mg to 2 mg each day. If your dose is less than 2 mg each day, your doctor might ask you to take tablets only on certain days. Follow your doctor's instructions carefully. Chronic myeloid leukaemia is rare in children and there is no recommended dose of GLOSULFAN. **Contraindications**

GLOSULFAN should not be used in patients whose disease has demonstrated resistance to busulfan. GLOSULFAN should not be given to patients who have previously suffered a hypersensitivity reaction to the busulfan or any other component of the preparation.

Warnings and Precautions

The most consistent, dose-related toxicity is bone marrow suppression. This may be manifest by anemia, leukopenia, thrombocytopenia, or any combination of these. It is imperative that patients be instructed to report promptly the development of fever, sore throat, signs of local infection, bleeding from any site, or symptoms suggestive of anemia. Any one of these findings may indicate busulfan toxicity; however, they may also indicate transformation of the disease to an acute "blastic" form. Since busulfan may have a delayed effect, it is important to withdraw the medication temporarily at the first sign of an abnormally large or exceptionally rapid fall in any of the formed elements of the blood. Patients should never be allowed to take the drug without close medical supervision. Seizures have been reported in patients receiving busulfan. As with any potentially epileptogenic drug, caution should be exercised when administering busulfan to patients with a history of seizure disorder, head trauma, or receiving other potentially epileptogenic drugs. Some investigators have used prophylactic anticonvulsant therapy in this setting.

Interactions with Other Medicaments

Vaccinations with live organism vaccines are not recommended in immunocompromised individuals (see Warnings and Precautions).

The effects of other cytotoxics producing pulmonary toxicity may be additive.

The administration of phenytoin to patients receiving high-dose Busulfan may result in a decrease in the myeloblastic effect.

In patients receiving high-dose Busulfan it has been reported that co-administration of itraconazole decreases clearance of Busulfan by approximately 20% with corresponding increases in plasma Busulfan levels. Metronidazole has been reported to increase trough levels of Busulfan by approximately 80%. Fluconazole had no effect on Busulfan clearance. Consequently, high-dose Busulfan in combination with itraconazole or metronidazole is reported to be associated with an increased risk of Busulfan toxicity (see Warnings and Precautions).

A reduced incidence of hepatic veno-occlusive disease and other regimen-related toxicities have been observed in patients treated with high-dose Busulfan and cyclophosphamide when the first dose of cyclophosphamide has been delayed for > 24 hours after the last dose of busulfan.

Fertility, Pregnancy and Lactation Pregnancy:

As with all cytotoxic chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be advised when either partner is receiving Busulfan.

The use of Busulfan should be avoided during pregnancy whenever possible. In animal studies (see section 5.3 Preclinical Safety Data) it has the potential for teratogenic effects, whilst exposure during the latter half of pregnancy resulted in impairment of fertility in offspring. In every individual case the expected benefit of treatment to the mother must be weighed against the possible risk to the foetus.

A few cases of congenital abnormalities, not necessarily attributable to busulfan, have been reported and third trimester exposure may be associated with impaired intra-uterine growth. However, there have also been many reported cases of apparently normal children born after exposure to Busulfan in utero, even during the first trimester.

Lactation:

It is not known whether Busulfan or its metabolites are excreted in human breast milk. Mothers receiving Busulfan should not breast-feed their infants.

Undesirable Effects: Adverse reactions

Very common (affects more than 1 in 10 people)

a drop in the number of blood cells and platelets

feeling sick (nausea), being sick (vomiting), diarrhoea and mouth ulcers - with high doses of GLOSULFAN

yellowing of the whites of the eyes or skin (jaundice) and liver damage - with high doses of GLOSULFAN

in women, periods may stop, fertility may be affected and the menopause may start early - with high doses of GLOSULFAN

in girls, the start of puberty may be delayed or prevented

in boys and men, sperm production may be delayed, reduced or stopped and your testicles may reduce in size

inflammation of the lung with no sign of infection - called pneumonia syndrome - with high doses of GLOSULFAN.

Overdose and Treatment

Gastrointestinal toxicity with mucositis, nausea, vomiting, and diarrhea has been observed when GLOSULFAN was used in association with bone marrow transplantation.

There is no known antidote to busulfan. The principal toxic effects are bone marrow depression and pancytopenia. The hematologic status should be closely monitored and vigorous supportive measures instituted if necessary. Induction of vomiting or gastric lavage followed by administration of charcoal would be indicated if ingestion were recent. Dialysis may be considered in the management of overdose as there is 1 report of successful dialysis of busulfan.

Dosage Forms, Packaging & Storage

The tablets are available in single strengths of 2 mg. The tablets are white color, round shaped, both side plain, film coated Blister pack of 10 tablets per blister and 10 blister per pack of GLOSULFAN.

Note: All Pack style may not be marketed.

Store below 30° C. Protect from light. Keep this medicine out of reach and sight of children. Read the pack insert carefully

NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER/ MARKETING AUTHORIZATION HOLDER



Manufactured in India by :

Globela Pharma Pvt. Ltd.
 357, G.I.D.C., Sachin, Surat - 394 230,
 Gujarat, India. www.globelapharma.com



100.00 mm