

میلوسان[®]
بوسولفان

محلول غلیظ برای تهیه محلول جهت انفوزیون



این دفترچه را قبل از تزریق حتما مطالعه نمایید

HP.15745792-0.xxxxxx

Milosun[®]
Busulfan

Concentrate for Solution for Infusion



Read the package leaflet before use

Hoodis Pars Print & Design

Name: Cover Leaflet Milosun
Edit: 01
Date: 24.09.98
Hoodis Code: HP.15745792-0.xxxxxx
Size: 65 x 65 mm



Cyan



Yellow



Black



Magenta

میلوسان[®] بوسولفان

محلول غلیظ برای تهیه محلول جهت انفوزیون

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای دفترچه
راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف میلوسان® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی میلوسان® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com مراجعه فرمایید.



میلوسان® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما میلوسان® و نام ژنریک آن بوسولفان است. میلوسان® جهت آماده‌سازی بدن بیمار برای انجام پیوند مغز استخوان و یا پیوند سلول‌های بنیادی تجویز می‌گردد.

این دارو به شکل محلول غلیظ استریل بوده و به صورت بسته‌بندی‌های تک عددی و در دوز ۶۰ میلی‌گرم در ۱۰ میلی‌لیتر موجود می‌باشد. هر یک میلی‌لیتر از محلول غلیظ میلوسان® حاوی ۶ میلی‌گرم بوسولفان است. این شکل دارویی فقط به صورت انفوزیون وریدی تجویز می‌گردد.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از آن دی متیل استامید و پلی‌اتیلن گلیکول استفاده شده است.



میلوسان® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

میلوسان® همراه با داروهای دیگر قبل از پیوند مغز استخوان یا پیوند سلول‌های بنیادی استفاده می‌شود.

میلوسان® همچنین ممکن است در درمان سایر بیماری‌ها که در اینجا به آنها اشاره نشده است نیز به کار رود.



چه افرادی نباید میلوسان® را دریافت کنند؟

داروی میلوسان® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به بوسولفان و یا مواد جانبی موجود در میلوسان® را داشته‌اید؛
- مصرف در دوران بارداری و همزمان با شیردهی؛

قبل از دریافت داروی میلوسان® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟



- اگر سابقه‌ی واکنش حساسیتی به بوسولفان و یا سایر اجزای سازنده‌ی میلوسان® را داشته‌اید؛
- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری را داشته‌اید و همچنین علامتی از حساسیت را تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس خس سینه، خستگی، سرفه، تورم صورت، زبان، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛
- در صورت ابتلا و یا داشتن سابقه ابتلا به بیماری صرع و یا سایر اختلالات تشنجی؛
- در صورت داشتن سابقه آسیب به ناحیه سر؛
- در صورت ابتلا و یا داشتن سابقه ابتلا به مشکلات کبدی،

کلیوی، قلبی و ریوی؛

- اگر به دلیل مصرف سایر داروهای ضد سرطان و یا انجام رادیوتراپی، سابقه ضعف سیستم ایمنی (سرکوب مغز استخوان) را داشته‌اید؛
- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛
- اگر در دوران شیردهی هستید و یا قصد انجام این کار را دارید، همزمان با مصرف این دارو نباید شیردهی صورت گیرد؛
- اگر باردار هستید؛ زیرا این دارو می‌تواند باعث آسیب به جنین شود؛
- اگر قصد باردار شدن دارید؛ زیرا این دارو ممکن است به طور موقت یا دائم بر توانایی باروری اثرگذار باشد.



ایمنی مصرف میلوسان® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

مصرف میلوسان® در دوران بارداری ممنوع است. میلوسان® می‌تواند موجب آسیب به جنین شود. در طی مصرف و تا شش ماه پس از خاتمه مصرف دارو از روش‌های مطمئن برای جلوگیری از بارداری استفاده کنید. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید.

آقایان مصرف‌کننده میلوسان® نیز جهت جلوگیری از بارداری شریک جنسی خود، در طول درمان و تا شش ماه پس از خاتمه مصرف دارو باید از روش‌های پیشگیری از بارداری استفاده نمایند. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد بارداری اتفاق افتاد، فوراً پزشک خود را آگاه کنید.

برای اطلاع از طول زمان دقیق مورد نیاز برای ادامه‌ی جلوگیری از بارداری بعد از قطع دارو از پزشک خود راهنمایی بخواهید.

میلوسان® می‌تواند وارد شیر مادر شود و ممکن است سبب آسیب به نوزاد شیرخوار گردد؛ لذا مصرف این دارو در طی شیردهی توصیه نمی‌شود.



آیا میلوسان® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده و یا مصرف دارویی را قطع کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا میلوسان® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. از جمله این داروها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- مصرف همزمان میلوسان® و سایر داروهای سرکوب‌کننده

درمانی آن‌ها را کاهش دهد.

تداخلات مطرح شده شامل تمامی تداخلات دارویی میلوسان® نیست، لذا در خصوص تمامی داروهای مصرفی خود با پزشک معالج مشورت کنید.



میلوسان® چگونه تجویز می‌شود؟

- میلوسان® در بیمارستان یا مراکز درمانی ویژه توسط اعضای کادر درمان برای شما تجویز می‌شود.
- پزشک شما مقدار مصرفی و فواصل تجویز دارو را به شما توضیح خواهد داد.
- این دارو به صورت آهسته از طریق لوله بسیار باریکی (کاتتر) در یکی از وریدهای مرکزی و طی زمان مشخصی (۲ الی ۳ ساعت، با توجه به دفعات مصرف در روز) برای

مغز استخوان و سیستم ایمنی با واکسن BCG می‌تواند سبب کاهش اثر درمانی واکسن گردد.

- مصرف همزمان میلوسان® با ناتالی‌زوماب می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی مربوط به ناتالی‌زوماب، به ویژه ریسک ابتلا به عفونت همزمان گردد.

- مصرف همزمان میلوسان® با پیمکرولیموس می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی مربوط به میلوسان® گردد.

- مصرف همزمان میلوسان® با تاکرولیموس موضعی می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی مربوط به میلوسان® گردد.


- مصرف همزمان کلادربین با میلوسان® می‌تواند موجب افزایش سرکوب مغز استخوان و سیستم ایمنی گردد.

- مصرف همزمان میلوسان® با واکسن‌های زنده می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی واکسن‌ها گردد و یا اثر

شما انفوزیون می‌گردد.

- جهت پیشگیری از بروز برخی عوارض میلوسان® نیاز است تا داروهای ضد تشنج و ضد تهوع دریافت کنید. در مورد مقدار و نحوه مصرف آن‌ها حتماً با پزشک خود مشورت کنید. به طور معمول مصرف داروهای ضد تشنج از ۱۲ ساعت قبل از اولین دوز تا ۲۴ ساعت پس از آخرین دوز تجویز می‌گردد. همچنین به طور معمول داروی ضد تهوع قبل از اولین دوز شروع و طبق نظر پزشک ادامه می‌یابد.
- پزشک برای اندازه‌گیری سطح میلوسان® در خون ممکن است برای شما آزمایش خون تجویز کند.
- قبل از مصرف میلوسان® در هر دوره از درمان حتماً از بارداری نبودن خود مطمئن شوید.
- چنانچه در ارتباط با نحوه مصرف میلوسان® سوال دیگری

در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

نحوه آماده‌سازی محلول میلوسان® برای تزریق وریدی به چه صورت است؟ (ویژه کادر درمان) 

توصیه می‌شود اعضای کادر درمان جهت آماده‌سازی و تزریق دارو برای بیمار از عینک محافظ، دست‌کش و گان استفاده کنند.

از تماس دارو با پوست، چشم و غشای مخاطی جلوگیری شود. در صورت تماس اتفاقی میلوسان® با پوست، محل تماس باید فوراً با آب شسته شده و در صورت تماس دارو با چشم‌ها فوراً از تکنیک‌های شستشوی مخصوص چشم استفاده نمایید. قبل از انفوزیون، محلول غلیظ اولیه باید رقیق‌سازی گردد.

محلول آماده انفوزیون را به لحاظ عدم وجود ذره و یا تغییر رنگ بررسی نمایید و بلافاصله پس از آماده‌سازی انفوزیون کنید.

به‌منظور تهیه محلول آماده انفوزیون، با استفاده از سرنگ، حجم مناسب از محلول غلیظ را با توجه به دوز مصرفی بیمار به طور آسپتیک و در زیر هود لامینار عمودی (هود با جریان آرام خطی) به حجم مناسب (۱۰ برابر حجم محلول غلیظ مورد نیاز با توجه به دوز مصرفی بیمار) از سرم سدیم کلراید ۰/۹ درصد یا سرم دکستروز ۵ درصد که در کیسه سرم و یا سرنگ، آماده شده است افزوده و به طور کامل با چندین بار معکوس کردن، مخلوط نمایید تا به غلظت تقریبی ۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر برسید. همیشه محلول غلیظ میلوسان® را به رقیق‌کننده اضافه نمایید و دارو را در کیسه سرم و سرنگ‌های با حجم بالا به تنهایی و بدون رقیق‌کننده (سرم سدیم کلراید ۰/۹ درصد یا سرم دکستروز ۵ درصد) نگهداری

نکنید. محلول آماده انفوزیون را به آهستگی و طی حداقل ۲ ساعت از طریق کاتتر ورید مرکزی انفوزیون نمایید.

قبل و بعد از هر انفوزیون تقریباً ۵ میلی‌لیتر سرم سدیم کلراید ۰/۹ درصد یا سرم دکستروز ۵ درصد را از لاین کاتتر عبور دهید.

میلوسان® با پلی‌کربنات ناسازگار است، بنابراین هیچکدام از اجزای تزریق (سرنگ، ست سرم و ...) نباید حاوی این ماده باشند.

از ست انفوزیون با حداقل حجم نگهدارنده (۲ تا ۵ میلی‌لیتر برای بزرگسالان و ۱ تا ۳ میلی‌لیتر برای کودکان) استفاده کنید و از انفوزیون سریع داروی باقی مانده در لوله ست انفوزیون خودداری کنید.

دارو به صورت سریع و از طریق وریدهای محیطی نباید تزریق گردد.

محلول آماده انفوزیون استفاده نشده باید فوراً با روش مناسب برای داروهای سایتوتوکسیک دور ریخته شود.



دوز، فواصل تجویز و طول دوره درمان با
میلوسان® چقدر است؟

دوز دارو، فواصل تجویز و طول دوره درمان بسته به داروهای مصرفی دیگر و شرایط زمینه‌ای شما متفاوت است. پزشک معالج براساس وزن بدن، سن و داروهای مصرفی دیگر، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد.

در طول درمان با توجه به نتایج تست‌های خونی صورت گرفته از شما ممکن است دوز دارو تعدیل گردد.

میلوسان® می‌تواند موجب کاهش سلول‌های خونی شما که در مبارزه با عفونت‌ها و لخته شدن خون نقش مهمی دارند شود. لذا نیاز است تا در فواصل منظم آزمایش خون انجام داده تا پزشک شما براساس آن، زمان‌های تزریق بعدی را تعیین کند. در صورت سوالات بیشتر در این زمینه با پزشک خود مشورت کنید.



در صورت مصرف بیش از حد میلوسان® چه
باید کرد؟

از آنجایی که داروی میلوسان® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق شود.

در صورت بروز هرگونه مشکل، بلافاصله پزشک یا پرستار خود را در جریان بگذارید.



طی مصرف میلوسان® چه موارد احتیاطی را باید
همواره به خاطر داشته باشید؟

- میلوسان® می‌تواند به مایعات بدن (ادرار، مدفوع، استفراغ) وارد شود. افرادی که مراقبت از بیمار را بر عهده دارند باید در زمان نظافت بیمار از مایعات بدن، حمل زباله‌ها و یا تعویض لباس و

پوشینه بهداشتی بیمار از دست کش پلاستیکی استفاده کنند و دست‌های خود را قبل و بعد از پوشیدن دست‌کش بشویند. لباس و ملحفه‌ی بیمار باید به صورت جداگانه شسته شود.

- قبل از دریافت هرگونه واکسن حتماً با پزشک خود مشورت نمایید. مصرف همزمان واکسن‌ها و میلوسان[®] می‌تواند شانس ابتلا به عفونت را افزایش داده و یا عملکرد واکسن را مختل کند.

- از انجام فعالیت‌هایی که ریسک جراحت و یا خونریزی را در شما بالا می‌برند خودداری کنید. در هنگام اصلاح و یا مسواک زدن جهت جلوگیری از بروز خونریزی به صورت ویژه مراقبت کنید.

- میلوسان[®] سیستم ایمنی را تحت تاثیر قرار می‌دهد در نتیجه احتمال ابتلا به عفونت افزایش می‌یابد لذا دست‌های خود را مرتباً بشویید و از نزدیک شدن به افراد بیمار و یا مبتلا به عفونت خودداری کنید و چنانچه دچار علائم عفونت (نظیر تب، لرز، گلودرد و بثورات پوستی) شدید

پزشک خود را در جریان بگذارید.

- ممکن است به ندرت با مصرف میلوسان[®] ریسک ابتلا به انواع دیگر سرطان در آینده افزایش یابد.
- در صورت داشتن علائمی همچون، استفراغ، اسهال، ناراحتی معده و بی‌اشتهایی با پزشک خود صحبت کنید، ممکن است برای کاهش این عوارض پزشک راهی را به شما پیشنهاد دهد.
- ریسک تشنج ممکن است افزایش یابد، در این رابطه با پزشک خود مشورت کنید.
- بوسولفان می‌تواند علائم یائسگی را ایجاد کند و در دخترانی که هنوز به سن بلوغ نرسیده‌اند مانع از بلوغ گردد، در این رابطه با پزشک خود مشورت کنید.
- در طول درمان خود از روش‌های مطمئن پیشگیری از

بارداری استفاده کنید.

- اگر آقا هستید، برای جلوگیری از باردار شدن شریک جنسی خود حتما از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید.

- پزشک خود را در جریان تمامی داروهای مصرفی اعم از نسخه‌ای و غیر نسخه‌ای (گیاهی، مکمل، ویتامین و...) قرار دهید.


- در طول درمان ممکن است پزشک برای شما آزمایش خون تجویز کند.

- داروی استامینوفن باید از ۷۲ ساعت قبل و در حین تزریق میلوسان® با احتیاط مصرف شود.

- میلوسان® می‌تواند اثرات طولانی مدت بر بدن شما داشته باشد. ممکن است برای مدت کوتاهی پس از قطع مصرف دارو به آزمایشات مکرر پزشکی نیاز باشد.

- قبل از آگاهی از تاثیر دارو بر سطح هوشیاری شما هنگام رانندگی و کار با ماشین‌آلات احتیاط کنید.

- در دوزهای بالای درمانی میلوسان® در ترکیب با سایر داروها، ممکن است پس از پیوند سلول‌های بنیادی، لخته خون در مویرگ‌ها تشکیل گردد.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟ 

- در صورت بروز هر گونه علائم حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، تاول، تورم یا پوست پوست شدن پوست همراه یا بدون تب، خس خس سینه، احساس تنگی در قفسه سینه یا گلو، احساس سختی در تنفس، بلعیدن یا تکلم، خشونت غیرعادی صدا، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان یا گلو فوراً پزشک خود را مطلع سازید.

- در صورت بروز علائمی نظیر تب، لرز، گلودرد شدید، گوش درد، درد سینوس‌ها، سرفه، تشدید خلط یا تغییر رنگ آن، درد در هنگام ادرار کردن، زخم‌های دهانی یا زخم‌هایی که خوب نمی‌شوند فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه بروز عفونت باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر بالا آوردن خون هنگام سرفه کردن، استفراغ همراه با خون، استفراغ تیره رنگ، دیده شدن خون در ادرار، مدفوع کدر، سیاه یا قرمز رنگ، خونریزی غیرطبیعی واژن، خونریزی از لثه‌ها، کبودی بدون علت که به مرور زمان بزرگتر می‌شود یا هرگونه خونریزی غیرطبیعی دیگر که قابل کنترل نمی‌باشد فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه کاهش پلاکت‌های خون باشند.

- در صورت مشاهده علائمی نظیر گیجی، احساس خواب‌آلودگی، تشنگی زیاد، افزایش اشتها، تکرر ادرار، گرگرفتگی، نفس

کشیدن سریع و بوی بد نفس فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه بالا بودن قند خون باشند.

- در صورت مشاهده علائمی نظیر انقباضات عضلانی، گرفتگی عضلات پا، احساس لرزش در قفسه سینه، افزایش تشنگی، تکرر ادرار، بی‌حسی یا سوزن سوزن شدن، تغییرات خلق و خو، گیجی، درد یا ضعف عضلات، ضربان قلب غیر طبیعی، تشنج، بی‌اشتهایی و استفراغ کردن فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند ناشی از اختلالات الکترولیتی باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر سردرد یا سرگیجه شدید، بیهوش شدن و تغییر در بینایی فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه بالا بودن فشار خون باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر تنگی نفس یا هر مشکل تنفسی دیگر، تب و سرفه‌ای که جدیداً ایجاد شده یا شدت آن افزایش یافته فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم

می‌توانند نشانه آسیب به ریه باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر افزایش وزن، تیره شدن رنگ ادرار، احساس خستگی، بی‌اشتهایی، ناراحتی یا درد معده، روشن شدن رنگ مدفوع، استفراغ و زرد شدن رنگ پوست یا چشم‌ها فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه آسیب به کبد باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر حالت تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، احساس ضعف و خستگی شدید فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه مشکلات مربوط به غدد فوق کلیه باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر درد شدید قفسه سینه، مشکل در تنفس، استفراغ و درد شکمی پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه یکی از مشکلات قلبی باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر تب، لرز، سرفه، زخم‌های دهانی،

خونریزی غیر معمول و کبودی پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه سرکوب مغز استخوان باشند.

همچنین در صورت بروز علائم زیر فوراً با پزشک خود تماس بگیرید:

- درد شکمی شدید

- احساس ناراحتی شدید در معده یا استفراغ

- احساس ضعف و خستگی شدید

- درد قفسه سینه

- تشنج

- تغییر در بینایی

- قطع قاعدگی در خانم‌ها

- افسردگی

- افزایش ضربان قلب

- تورم، گرما، بی‌حسی، تغییر رنگ یا درد در ساق پا و یا بازو
- تورم
- عدم بهبود و یا بدتر شدن عوارض جانبی و یا هرگونه مشکل دیگر

نپا میلوسان[®] ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

- مانند تمامی داروهای دیگر، میلوسان[®] نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.
- قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد.
- عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی میلوسان[®] را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟



عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.

آیا می‌دانید منظور از عوارض شایع چیست؟



عارضه‌ای شایع است که در ۱۰٪-۱ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

آیا می‌دانید منظور از عوارض نادر چیست؟



عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۱۰٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

عوارض بسیار شایع میلوسان® عبارتند از:

- ادم، افزایش ضربان قلب، افزایش فشار خون، ایجاد لخته خون در سیستم عروقی، درد قفسه سینه، گشاد شدن عروق
- بی‌خوابی، اضطراب، سردرد، لرز، درد، سرگیجه، افسردگی
- بثورات پوستی، خارش
- کاهش منیزیم خون، افزایش قند خون، کاهش پتاسیم خون، کاهش کلسیم خون
- استفراغ، حالت تهوع، التهاب دردناک و زخم مخاط دستگاه گوارش، التهاب دهان و لب‌ها، بی‌اشتهایی، اسهال، درد شکمی، سوءهاضمه، یبوست، خشکی دهان، بیماری مربوط به مقعد، احساس پر بودن دستگاه گوارش
- سرکوب مغز استخوان، کاهش سلول‌های خونی، کم‌خونی
- افزایش بیلی‌روبین خون، افزایش آنزیم کبدی، مشکلات کبدی

- واکنش حساسیتی

- بیماری پیوند علیه میزبان

- التهاب محل تزریق

- ضعف، کمردرد

- افزایش کراتینین خون

- التهاب و تورم غشای مخاطی بینی، بیماری ریوی، سرفه، تنگی نفس، خونریزی بینی، ذات‌الریه

- تب

عوارض شایع میلوسان® عبارتند از:

- تامپوناد قلبی

عوارض نادر میلوسان® عبارتند از:

- لوسمی حاد، نارسایی غدد فوق کلیوی، آلوپسی (دائمی)،



میلوسان® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

- دارو را در یخچال (دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد) و جهت محافظت از نور تا زمان مصرف درون جعبه نگهداری نمایید. دارو را از یخ‌زدگی محافظت نمایید.
- فرآورده باید شفاف، بی‌رنگ و عاری از ذره باشد، در غیر این صورت از مصرف آن خودداری نمایید.
- فرآورده برای یک بار مصرف است. باقیمانده دارو را پس از مصرف دور بریزید.
- میلوسان® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.
- دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.
- فرآورده سایتوتوکسیک است. مطابق با دستورالعمل‌های داروهای سایتوتوکسیک حمل، نگهداری و مصرف شود.

ناتوانی در عرق کردن طبیعی بدن، آنمی آپلاستیک (ممکن است غیر قابل برگشت باشد)، کاهش تعداد اسپرم‌ها، خروج آب و پروتئین از مویرگ‌ها، کاردیومیوپاتی، آب مروارید، التهاب دردناک و ترک گوشه‌های لب، زردی کلستاتیک، نازک شدن قرنیه، خشک شدن غشاهای موکوزی، تحلیل مینای دندان، اریتم مولتی‌فرم، واریس مری، تب نوتروپنی، پوست شکننده، بزرگ شدن و التهاب بافت سینه در آقایان، فیبروز و نکروز کبدی، بیماری مربوط به عدسی (از جمله رسوب ذرات)، نئوپلاسم بدخیم، میاستنی گراویس، پورفیریا کوتانئا تاردا، فیبروز ریوی، حساسیت پوستی (بثورات پوستی)، سپسیس، کوچک شدن بیضه‌ها، پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک، سندرم لیز تومور، کهیر، گزرودرما



نکات کلی که ضمن مصرف میلوسان® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماریتان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف میلوسان® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله میلوسان® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را بیاموزید.
- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و

ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- چنانچه در مورد میلوسان® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.



هشدار برای اعضای کادر درمان

مانند سایر داروهای سایتوتوکسیک، آماده‌سازی و کار کردن با میلوسان[®] نیازمند رعایت احتیاط‌های ویژه است. جهت کسب اطلاعات بیشتر می‌توانید به گایدلاین‌های مفید بین‌المللی که توسط NIOSH، OSHA و ASHP ارائه شده است، و یا از اطلاعاتی که در بروشور انگلیسی فرآورده آورده شده است، استفاده بفرمایید.

تاریخ آخرین بازنگری:
دسامبر ۲۰۱۹ برابر با آذر ۱۳۹۸



بنیاد نانو اوران دارویی ایران
NANO ALVAND

ساخت شرکت نانو فناوریان دارویی الوند
تهران-ایران

ایران، تهران، خیابان کارگر شمالی، شماره ۱۴۶۲، مرکز رشد واحدهای
فناوری فرآورده‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کد پستی: ۱۴۳۹۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۷۹

فکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وبسایت: www.nanoalvand.com

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Milosun[®]
Busulfan

Concentrate for Solution for Infusion

**Read all of this leaflet carefully for complete
instruction**

WARNING: MYELOSUPPRESSION

BUSULFAN Injection causes severe and prolonged myelosuppression at the recommended dosage. Hematopoietic progenitor cell transplantation is required to prevent potentially fatal complications of the prolonged myelosuppression.

1. INDICATIONS AND USAGE

BUSULFAN Injection is indicated for use in combination with cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation for chronic myelogenous leukemia.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Initial Dosing Information

- Administer BUSULFAN in combination with cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to bone marrow or peripheral

blood progenitor cell replacement. For patients weighing more than 12 kg, the recommended doses are:

- BUSULFAN Injection 0.8 mg per kg (ideal body weight or actual body weight, whichever is lower) intravenously via a central venous catheter as a two-hour infusion every six hours for four consecutive days for a total of 16 doses (Days -7, -6, -5 and -4).
- Cyclophosphamide 60 mg per kg intravenously as a one-hour infusion on each of two days beginning no sooner than six hours following the 16th dose of BUSULFAN (Days -3 and -2).

- Administer hematopoietic progenitor cells on Day 0.
- Premedicate patients with anticonvulsants (e.g., benzodiazepines, phenytoin, valproic acid or levetiracetam) to prevent seizures reported with the use of high dose BUSULFAN Injection. Administer anticonvulsants 12 hours prior to BUSULFAN Injection to 24 hours after the last dose of BUSULFAN Injection.
- Administer antiemetics prior to the first dose of BUSULFAN Injection and continue on a fixed schedule through BUSULFAN Injection administration.

- BUSULFAN Injection clearance is best predicted when the BUSULFAN Injection dose is administered based on adjusted ideal body weight. Dosing BUSULFAN Injection based on actual body weight, ideal body weight or other factors can produce significant differences in BUSULFAN Injection clearance among lean, normal and obese patients.
- Calculate ideal body weight (IBW) as follows (height in cm, and weight in kg):

Men: $IBW (kg) = 50 + 0.91 \times (\text{height in cm} - 152)$

Women: $IBW (kg) = 45 + 0.91 \times (\text{height in cm} - 152)$

- For obese or severely obese patients, base BUSULFAN Injection dosing on adjusted ideal body weight (AIBW):

$$\text{AIBW} = \text{IBW} + 0.25 \times (\text{actual weight} - \text{IBW}).$$

2.2. Preparation and Administration Precautions

Busulfan Injection is incompatible with polycarbonate. Do not use any infusion components (syringes, filter needles, intravenous tubing, etc.) containing polycarbonate with BUSULFAN Injection.

Use an administration set with minimal

residual hold-up volume (2 to 5 mL for adult patients and 1 to 3 mL for pediatric patients) for product administration. Do not flush residual drug in the administration tubing as rapid infusion of Busulfan has not been tested and is not recommended.

BUSULFAN is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures. Skin reactions may occur with accidental exposure. Use gloves when preparing BUSULFAN Injection. If BUSULFAN Injection or diluted BUSULFAN solution contacts the skin or mucosa, wash the skin or mucosa thoroughly with water.

Visually inspect parenteral drug products for particulate matter and discoloration prior to administration whenever the solution and container permit. Do not use if particulate matter is seen in the BUSULFAN Injection vial.

Busulfan contains no antimicrobial agent. Product is for single use in one patient only. Opened vials should be used immediately to assure sterility. Discard any residue.

Any unused product or waste should be disposed of in accordance with local requirements for cytotoxic drugs.

2.3. Preparation for Intravenous Administration

BUSULFAN Injection must be diluted prior to intravenous infusion with either 0.9% Sodium Chloride Injection (normal saline) or 5% Dextrose Injection (D5W). The diluent quantity should be 10 times the volume of BUSULFAN Injection, so that the final concentration of busulfan is approximately 0.5 mg per mL. Calculation of the dose for a 70 kg patient would be performed as follows:

$(70 \text{ kg patient}) \times (0.8 \text{ mg per kg}) \div (6 \text{ mg per mL}) = 9.3 \text{ mL BUSULFAN Injection (56 mg total dose)}$.

To prepare the final solution for infusion, add 9.3 mL of BUSULFAN Injection to 93 mL of diluent (normal saline or D5W) as calculated below:

$(9.3 \text{ mL BUSULFAN Injection}) \times (10) = 93 \text{ mL}$ of either diluent plus the 9.3 mL of BUSULFAN Injection to yield a final concentration of busulfan of 0.54 mg per mL $(9.3 \text{ mL} \times 6 \text{ mg per mL} \div 102.3 \text{ mL} = 0.54 \text{ mg per mL})$.

All transfer procedures require strict adherence to aseptic techniques, preferably employing a vertical laminar flow safety hood while wearing gloves and protective clothing.

DO NOT put the BUSULFAN Injection into an intravenous bag or large-volume syringe that does not contain normal saline or D5W. Always add the BUSULFAN Injection to the diluent, not the diluent to the BUSULFAN Injection. Mix thoroughly by inverting several times.

Infusion pumps should be used to administer the diluted BUSULFAN Injection solution. Set the flow rate of the pump to deliver the entire prescribed BUSULFAN Injection dose over two hours. Prior to and following each infusion, flush the indwelling catheter line with approximately 5 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose Injection. DO NOT

infuse concomitantly with another intravenous solution of unknown compatibility. Busulfan should not be given by rapid intravenous, bolus or peripheral injection.

WARNING: RAPID INFUSION OF BUSULFAN HAS NOT BEEN TESTED AND IS NOT RECOMMENDED.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

BUSULFAN Injection is supplied as a clear, colorless, sterile, solution in 10 mL single-dose vial containing 60 mg of busulfan at a concentration of 6 mg per mL for intravenous use only.

4. CONTRAINDICATIONS

- BUSULFAN Injection is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to busulfan or any component of the formulation.
- BUSULFAN Injection is contraindicated in women who are pregnant and/or lactating.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Myelosuppression

The most frequent serious consequence of treatment with BUSULFAN at the

recommended dose and schedule is prolonged myelosuppression, occurring in all patients (100%). Severe granulocytopenia, thrombocytopenia, anemia, or any combination thereof may develop. Hematopoietic progenitor cell transplantation is required to prevent potentially fatal complications of the prolonged myelosuppression. Monitor complete blood counts, including white blood cell differentials, and quantitative platelet counts daily during treatment and until engraftment is demonstrated. Absolute neutrophil counts dropped below $0.5 \times 10^9/L$ at a median of 4 days post-transplant in 100% of patients treated

in the busulfan clinical trial. The absolute neutrophil count recovered at a median of 13 days following allogeneic transplantation when prophylactic filgrastim was used in the majority of patients. Thrombocytopenia (less than $25,000/mm^3$ or requiring platelet transfusion) occurred at a median of 5-6 days in 98% of patients. Anemia (hemoglobin less than 8.0 g/dL) occurred in 69% of patients. Use antibiotic therapy and platelet and red blood cell support when medically indicated.

5.2. Seizures

Seizures have been reported with high dose

busulfan treatment. Initiate phenytoin therapy or any other alternative anti-convulsant prophylactic therapy (e.g., benzodiazepines, valproic acid or levetiracetam) prior to BUSULFAN injection treatment. Use caution when administering the recommended dose of BUSULFAN injection to patients with a history of a seizure disorder or head trauma or who are receiving other potentially epileptogenic drugs.

5.3. Hepatic Veno-Occlusive Disease (HVOD)

Current literature suggests that high busulfan area under the plasma concentration verses

time curve (AUC) values (greater than 1,500 micromolar/minute) may be associated with an increased risk of developing HVOD. Patients who have received prior radiation therapy, greater than or equal to three cycles of chemotherapy, or a prior progenitor cell transplant may be at an increased risk of developing HVOD with the recommended BUSULFAN dose and regimen. Monitor serum transaminases, alkaline phosphatase, and bilirubin daily through BMT Day +28 to detect hepatotoxicity, which may herald the onset of HVOD.

5.4. Embryo-fetal Toxicity

BUSULFAN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on animal data. Busulfan was teratogenic in mice, rats, and rabbits. The solvent, DMA, may also cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on findings in animals. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females and males of reproductive potential to use effective contraception during and 6 months after treatment with BUSULFAN.

5.5. Cardiac Tamponade

Cardiac function should be monitored regularly in patients receiving busulfan. Monitor for signs and symptoms, promptly evaluate and treat if cardiac tamponade is suspected.

5.6. Bronchopulmonary Dysplasia

Bronchopulmonary dysplasia with pulmonary fibrosis is a rare but serious complication following chronic busulfan therapy. The average onset of symptoms is 4 years after therapy (range 4 months to 10 years).

5.7. Cellular Dysplasia

BUSULFAN may cause cellular dysplasia in many organs. Cytologic abnormalities characterized by giant, hyperchromatic nuclei have been reported in lymph nodes, pancreas, thyroid, adrenal glands, liver, lungs and bone marrow. This cytologic dysplasia may be severe enough to cause difficulty in the interpretation of exfoliative cytologic examinations of the lungs, bladder, breast and the uterine cervix.

5.8. Secondary malignancies

Tumors and acute leukemias have been reported

following use. Chromosomal alterations may also occur.

5.9. Fanconi Anemia

The Fanconi anemia cells have hypersensitivity to cross-linking agents. There is limited clinical experience of the use of busulfan as component of conditioning regimen prior to HSCT in children with Fanconi anemia. Therefore, busulfan should be used with caution in this type of patients.

5.10. High-risk Patients

HSCT is generally not recommended in high-

risk patients because of poorer outcomes. High-risk patients include those of age > 50 years and those with prior myeloablative transplants, organ dysfunction, poor performance status or extensive prior chemotherapy. Careful consideration of the risks and benefits of busulfan is necessary in these patients. Non-myeloablative conditioning regimens, with a reduced dose or reduced duration of busulfan, have demonstrated a low rate of regimen related toxicity in high-risk patients but can lead to an increase in the incidence of disease relapse.

5.11. GI Toxicity

Antiemetics may be recommended to prevent nausea and vomiting; depending on dose and/or administration route, busulfan is associated with a high emetic potential in pediatrics and a moderate emetic potential in adults.

5.12. Interaction with other drugs

Caution should be exercised when using paracetamol prior to (less than 72 hours) or concurrently with Busulfan Injection due to a possible decrease in the metabolism of busulfan.

Patients who are concurrently treated with the conventional dose of busulfan and itraconazole or metronidazole should be closely monitored for signs of busulfan toxicity. At concomitant use of these agents with busulfan weekly blood counts are recommended.

5.13. Renal Toxicity

Periodic monitoring of renal function should be considered during therapy with Busulfan Injection.

6. ADVERSE REACTIONS

>10%:

Cardiovascular: Edema (28% to 36%), tachycardia (44%), hypertension (36%), thrombosis (33%), chest pain (26%), vasodilatation (25%)

Central nervous system: Insomnia (84%), anxiety (72%), headache (69%), chills (46%), pain (44%), dizziness (30%), depression (23%)

Dermatologic: Skin rash (57%), pruritus (28%)

Endocrine & metabolic: Hypomagnesemia (77%), hyperglycemia (66%), hypokalemia

(64%), hypocalcemia (49%)

Gastrointestinal: Vomiting (95% to 100%), nausea (adults 98%; children 83%), mucositis ($\leq 97\%$), stomatitis (adults $\leq 97\%$; children 79%), anorexia (85%), diarrhea (84%; grades 3/4: 5%), abdominal pain (72%), dyspepsia (44%), constipation (38%), xerostomia (26%), rectal disease (25%), gastrointestinal fullness (23%)

Hematologic & oncologic: Neutropenia (100%; onset: 4 days; median recovery: 13 days [with G-CSF support]), bone marrow depression ($\leq 100\%$), thrombocytopenia (98%; median onset: 5 to 6 days), lymphocytopenia

(children: 79%), anemia (69%)

Hepatic: Hyperbilirubinemia (49%), increased serum ALT (31%), hepatic sinusoidal obstruction syndrome (formerly known as hepatic veno-occlusive disease; children: 21%; adults: 8% to 12%)

Hypersensitivity: Hypersensitivity reaction (26%)

Immunologic: Graft versus host disease (children: 25%)

Local: Inflammation at injection site (25%)

Neuromuscular & skeletal: Weakness (51%),

back pain (23%)

Renal: Increased serum creatinine (21%)

Respiratory: Rhinitis (44%), pulmonary disease (34%), cough (28%), dyspnea (25%), epistaxis (25%), pneumonia (children: 21%)

Miscellaneous: Fever (80%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Cardiac tamponade (children with thalassemia: 2%)

<1%, postmarketing, and/or case reports:

Acute leukemia, adrenocortical insufficiency, alopecia (permanent), anhidrosis, aplastic anemia (may be irreversible), azoospermia, capillary leak syndrome, cardiomyopathy (endocardial fibrosis), cataract (rare), cheilosis, cholestatic jaundice, corneal thinning, dry mucous membranes, enamel hypoplasia, erythema multiforme, esophageal varices (with continuous busulfan and thioguanine therapy), febrile neutropenia, fragile skin, gynecomastia, hepatic fibrosis (centrilobular sinus), hepatic necrosis, hepatic sinusoidal obstruction syndrome (formerly known as

hepatic veno-occlusive disease), lens disease (including particulate matter deposition), malignant neoplasm, myasthenia gravis, porphyria cutanea tarda, pulmonary fibrosis (with bronchopulmonary dysplasia), recall skin sensitization (skin rash), sepsis, sterility, testicular atrophy, thrombotic thrombocytopenic purpura, tumor lysis syndrome, urticaria, xeroderma

Frequency not defined:

Cardiovascular: Atrial fibrillation, cardiac arrhythmia, cardiomegaly, catheter site thrombosis (central venous catheter), complete

atrioventricular block, ECG abnormality, flushing, hypotension, left heart failure, pericardial effusion, ventricular premature contractions

Central nervous system: Agitation, brain disease, cerebral hemorrhage, coma, confusion, delirium, drowsiness, hallucination, lethargy

Dermatologic: Acne vulgaris, alopecia, erythema nodosum, exfoliative dermatitis, maculopapular rash, skin discoloration, vesicular eruption, vesiculobullous dermatitis

Endocrine & metabolic: Hot flash, hypervolemia, hyponatremia, hypophosphatemia, weight gain

Gastrointestinal: Esophagitis, hematemesis, hiccups, intestinal obstruction, pancreatitis, rectal pain

Genitourinary: Dysuria, hematuria, hemorrhagic cystitis, oliguria

Hematologic & oncologic: Prolonged prothrombin time

Hepatic: Hepatomegaly, increased serum alkaline phosphatase, jaundice

Immunologic: Graft versus host disease (adults)

Infection: Infection

Local: Pain at injection site

Neuromuscular & skeletal: Arthralgia, myalgia

Otic: Ear disease

Renal: Increased blood urea nitrogen

Respiratory: Asthma, atelectasis, hemoptysis, hyperventilation, hypoxia, pharyngitis, pleural effusion, pulmonary alveolar hemorrhage, pulmonary interstitial fibrosis, sinusitis

7. DRUG INTERACTIONS

Risk X (Avoid combination):

BCG (Intravesical), Cladribine, Dipyrrone, Natalizumab, Pimecrolimus, Tacrolimus (Topical), Upadacitinib, Vaccines (Live)

Risk D (Consider therapy modification):

Baricitinib, Deferasirox, Deferiprone, Echinacea, Fingolimod, Leflunomide, Lenograstim, Lipegfilgrastim, Metronidazole (Systemic), Nivolumab, Palifermin, Roflumilast, Sipuleucel-T, Tofacitinib, Vaccines (Inactivated)

Risk C (Monitor therapy):

Acetaminophen, Antifungal Agents (Azole Derivatives, Systemic); Exception: Isavuconazonium Sulfate, Blinatumomab, Chloramphenicol (Ophthalmic), Clozapine, Coccidioides immitis Skin Test, Denosumab, Fosphenytoin, Ifosfamide, Mesalamine, Ocrelizumab, Phenytoin, Pidotimod, Promazine, Propacetamol, Siponimod, Tertomotide, Trastuzumab, Smallpox and Monkeypox Vaccine (Live) Non-Replicating

8. USE IN SPECIAL POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Pregnancy Category: D

BUSULFAN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on animal data. Busulfan was teratogenic in mice, rats, and rabbits following administration during organogenesis. The solvent, DMA, may also cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available human data informing the drug-associated risk. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown.

8.2. Lactation

It is not known whether BUSULFAN is present in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for tumorigenicity shown for busulfan in human and animal studies, discontinue breastfeeding during treatment with BUSULFAN.

8.3. Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

BUSULFAN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BUSULFAN and for 6 months following cessation of therapy.

Males

BUSULFAN may damage spermatozoa and

testicular tissue, resulting in possible genetic fetal abnormalities. Males with female sexual partners of reproductive potential should use effective contraception during treatment with BUSULFAN and for 6 months after cessation of therapy.

Infertility

Females

Ovarian suppression and amenorrhea commonly occur in premenopausal women undergoing chronic, low-dose busulfan therapy for chronic myelogenous leukemia. BUSULFAN may cause temporary or

permanent infertility in prepubertal girls or in females of child-bearing potential treated with high-dose BUSULFAN in the conditioning regimen prior to allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation.

Males

Sterility, azoospermia, and testicular atrophy have been reported in male patients.

The solvent dimethylacetamide (DMA) may also impair fertility. DMA decreases fertility in male and female rodents.

8.4. Pediatric use

The effectiveness of BUSULFAN in the treatment of CML has not been specifically studied in pediatric patients.

Dose, frequency, number of doses, and/or start date may vary by protocol and treatment phase. Refer to individual protocols and/or therapeutic drug monitoring. Premedicate with prophylactic anticonvulsant therapy (eg, phenytoin, levetiracetam, benzodiazepines, or valproic acid) beginning 12 hours prior to high-dose busulfan treatment and continuing for 24 hours after last busulfan dose.

Dosing presented as mg/kg and mg/m²; use extra precaution. Busulfan is associated with a high emetic potential; antiemetics are recommended to prevent nausea and vomiting. Antiemetics are recommended when used for transplantation.

Infants, Children, and Adolescents: Dosing based on actual body weight, including obese individuals.

Hematopoietic stem cell transplant (HSCT) conditioning regimen:

Initial: Therapeutic drug monitoring should be considered early in regimen (eg, after first

dose) and doses adjusted accordingly.

≤12 kg: IV: 1.1 mg/kg/dose every 6 hours for 16 doses (over 4 days followed by cyclophosphamide).

>12 kg: IV: 0.8 mg/kg/dose every 6 hours for 16 doses (over 4 days followed by cyclophosphamide).

Dosing adjustment: Doses adjusted based upon AUC or steady state concentration (CSS) depending upon protocol. The desired AUCs or CSSs are variable and may be dependent upon multiple factors, including indication for transplant, type of transplant, and donor source;

specific protocols should be consulted. A desired AUC of 900 to 1,350 micromolar/minute has been suggested, and CSS of 600 to 900 ng/mL \pm 10% has also been reported. Adjusted dose may be determined from the following formulas:

Adjusted dose (mg) = Actual dose (mg) x [target AUC (micromolar/minute) / actual AUC (micromolar/minute)].

Adjusted dose (mg) = Actual dose (mg) x [target CSS (ng/mL) / actual CSS (ng/mL)].

Instructions for Drug Administration and Blood Sample Collection for Therapeutic Drug Monitoring

Use an administration set with minimal residual hold up (priming) volume (1 to 3 mL) for drug infusion to ensure accurate delivery of the entire prescribed dose and to ensure accurate collection of blood samples for therapeutic drug monitoring and dose adjustment.

Prime the administration set tubing with drug solution to allow accurate documentation of the start time of BUSULFAN infusion. Collect the blood sample from a peripheral IV line to avoid contamination with infusing drug. If the blood sample is taken directly from the existing central venous catheter (CVC), DO

NOT COLLECT THE BLOOD SAMPLE WHILE THE DRUG IS INFUSING to ensure that the end of infusion sample is not contaminated with any residual drug. At the end of infusion (2 hr), disconnect the administration tubing and flush the CVC line with 5 mL of normal saline prior to the collection of the end of infusion sample from the CVC port. Collect the blood samples from a different port than that used for the BUSULFAN infusion. When recording the BUSULFAN infusion stop time, do not include the time required to flush the indwelling catheter line. Discard the administration tubing at the end of the two-hour infusion.

8.5. Geriatric use

Clinical studies of BUSULFAN did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6. Use in hepatic impairment

Busulfan has not been studied in patients with hepatic impairment. Since busulfan is mainly metabolized through the liver, caution should be observed when busulfan is used in patients with pre-existing impairment of liver function, especially in those with severe hepatic impairment. It is recommended

when treating these patients that serum transaminase, alkaline phosphatase, and bilirubin should be monitored regularly 28 days following transplant for early detection of hepatotoxicity.

8.7. Use in renal impairment

Studies in renally impaired patients have not been conducted, however, as busulfan is moderately excreted in the urine, dose modification is not recommended in these patients. Caution is recommended.

9. OVERDOSAGE

There is no known antidote to BUSULFAN injection other than hematopoietic progenitor cell transplantation. In the absence of hematopoietic progenitor cell transplantation, the recommended dosage for BUSULFAN would constitute an overdose of busulfan. The principal toxic effect is profound bone marrow hypoplasia/aplasia and pancytopenia, but the central nervous system, liver, lungs, and gastrointestinal tract may be affected. Monitor hematologic status closely and institute vigorous supportive measures as medically indicated. There is

one report that busulfan is dialyzable, thus dialysis should be considered in the case of overdose.

10. DESCRIPTION

MILOSUN[®] (BUSULFAN) is a bifunctional alkylating agent. MILOSUN[®] (busulfan Injection) is intended for intravenous administration. It is supplied as a clear, colorless, sterile, solution in 10 mL single-dose vials. Each vial of MILOSUN[®] contains 60 mg (6 mg/mL) of busulfan as active ingredient and N,N-dimethylacetamide (DMA) and Polyethylene Glycol as excipients.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

Busulfan is a bifunctional alkylating agent in which two labile methanesulfonate groups are attached to opposite ends of a four-carbon alkyl chain. In aqueous media, busulfan hydrolyzes to release the methanesulfonate groups. This produces reactive carbonium ions that can alkylate DNA. DNA damage is thought to be responsible for much of the cytotoxicity of busulfan.

11.2. Pharmacokinetic

Absorption: Rapid and complete

Distribution: Vd: Pediatric (IV): ~0.64 L/kg; crosses blood brain barrier and distributes into CSF with levels equal to plasma

Protein binding: ~32% to plasma proteins and 47% to red blood cells

Metabolism: Extensively hepatic (may increase with multiple doses); glutathione conjugation followed by oxidation

Half-life elimination: 2 to 3 hours

Time to peak, serum: Within 5 minutes

Excretion: Urine (25% to 60% predominantly as metabolites; <2% as unchanged drug)

Clearance: Children: 3.37 mL/minute/kg; Adults: 2.52 mL/minute/kg (range: 1.49 to 4.31 mL/minute/kg)

12. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied

MILOSUN[®] is packaged as a sterile solution in 10 mL single-use clear glass vials each containing 60 mg of busulfan at a concentration of 6 mg

per mL for intravenous use.

12.2. Storage Conditions

Store in refrigerator (2-8°C). Keep vial in outer carton in order to protect from light. Do not freeze.

12.3. Handling and Disposal

BUSULFAN is a cytotoxic drug. Follow guidelines for handling and disposal for cytotoxic drugs, including the use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact. Several guidelines on this subject have been published. References for some of

these guidelines are as below:

- NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
- OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.

- American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-1193.

Disclaimer: This leaflet was last approved in December 2019. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use BUSULFAN for injection safely and effectively.

Last revision: December 2019



**Manufacturing Authorization Holder & Manufacturing Site:
Nanoalvand Co.
Tehran, Iran**

Pharmaceutical Incubation Center, Avicenna Tech. Park
of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North
Kargar Ave., Tehran, Iran
P.O.Box: 1439955991
Tel: +9821-88020579
Fax: +9821-88020597
E-mail: info@nanoalvand.com
URL: www.nanoalvand.com

98.09.26. 03