

Myleran
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Comprimidos Revestidos
2mg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Myleran®
bussulfano

APRESENTAÇÃO

Myleran® é apresentado em frascos com 25 comprimidos revestidos contendo 2 mg de bussulfano.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

bussulfano..... 2 mg

excipientes* q.s.p. 1 comprimido

*lactose, amido, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio e triacetina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Myleran® é indicado para o tratamento da leucemia granulocítica crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O bussulfano tem sido o fármaco padrão para LGC por 30 anos. A taxa de resposta é muito alta, o tratamento é simples e sem sobressaltos, e os efeitos colaterais são mínimos no curto prazo.¹

Uma comparação da eficácia da irradiação esplênica versus bussulfano no tratamento da leucemia granulocítica crônica mostra que o uso de bussulfano é uma forma de terapia superior à luz de todos os critérios examinados.²

Os pacientes em um grupo (B) deveriam ser tratados com bussulfano, e aqueles no outro grupo (R), com radioterapia. A sobrevida mediana do grupo bussulfano foi de 170 semanas e a do grupo radioterapia, de 120 semanas após o início do tratamento. Bussulfano foi superior na consecução da elevação da concentração de hemoglobina até níveis “normais” arbitrariamente escolhidos. Apenas um dos 48 pacientes não conseguiu atingir a faixa inferior dos níveis normais, em comparação a sete dos 54 pacientes no grupo radioterapia.³

1. SPIERS, A.S.D. et al. Chronic Granulocytic Leukemia. Medical Clinics North America, 68(3): 713-27, 1984.

2. CONRAD, C.P.G. et al. Survival in chronic granulocytic leukemia. Splenic irradiation vs busulfan. Arch Inter Med, 13: 684-5, 1973.

3. WITTS, L. J. et al. Chronic Granulocytic Leukaemia: Comparison of Radiotherapy and Busulphan Therapy. Brit Med I, 1: 201-208, 1968.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O bussulfano é um agente alquilante bifuncional. Presume-se que seu mecanismo de ação se dê através da ligação ao DNA, tendo sido isolados derivados di-guanil. Porém, a ligação cruzada entre as cadeias ainda não foi demonstrada de modo conclusivo.

As bases para o efeito seletivo único de **Myleran®** sobre a granulocitopoiése não estão completamente definidas. Embora não seja curativo, **Myleran®** é muito efetivo na redução da massa total de granulócitos, alivia os sintomas da doença e melhora o estado clínico do paciente.

Myleran® demonstrou ser superior à irradiação esplênica, quando avaliado pelos períodos de sobrevida e de manutenção dos níveis de hemoglobina, e é tão eficaz quanto a irradiação no controle do tamanho do baço.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A área sob a curva (AUC) e os picos de concentração plasmática ($C_{\text{máx}}$) do bussulfano apresentam reação dose-dependente linear. Após administração de uma dose única oral de 2 mg do bussulfano, a AUC e os $C_{\text{máx}}$ foram $125 \pm 17 \text{ ng.h/mL}$ e $28 \pm 5 \text{ ng/mL}$, respectivamente.

O intervalo de tempo entre a administração de bussulfano e sua detecção no plasma pode chegar a duas horas.

A biodisponibilidade oral do **Myleran®** mostrou variação entre 47% e 103% (média de 80%) em adultos.

Tratamento com altas doses

O produto foi testado tanto por cromatografia líquida gasosa com detecção por captura de elétrons quanto por cromatografia líquida de alta performance (HPLC).

Após a administração oral de altas doses de bussulfano (1mg/kg a cada seis horas por quatro dias), a AUC e os $C_{\text{máx}}$ em adultos apresentaram grande variação, sendo de 8.260 ng.h/mL (variando de 2.484 a 21.090) e 1.047 ng/mL (variando de 295 a 2.558), respectivamente, quando medidos por HPLC, e 6.135 ng.h/mL (variando de 3.978 a 12.304) e 1.980 ng/mL (variando 894 a 3.800), respectivamente, usando cromatografia gasosa.

Distribuição

O volume de distribuição do bussulfano é de $0,064 \pm 0,12 \text{ L/kg}$ em adultos.

O bussulfano demonstrou penetrar no líquor, quando administrado em doses elevadas, em níveis comparáveis àqueles encontrados no plasma, com uma proporção líquor/plasma de 1,3:1. A distribuição saliva/plasma do bussulfano foi de 1,1:1.

A ligação, de forma reversível, do bussulfano às proteínas plasmáticas varia de desprezível a aproximadamente 55%. A ligação irreversível da droga às células sanguíneas e às proteínas plasmáticas foi de 47% e 32%, respectivamente.

Metabolismo

O metabolismo do bussulfano envolve a reação com a glutationa, que ocorre por via hepática e é mediada pela glutationa-S-transferase.

Foram identificados metabólitos urinários do bussulfano, como 3-hidroxissulfolana, óxido1-tetra-hidropenteno e sulfolano, em pacientes tratados com doses elevadas de bussulfano.

Eliminação

A meia-vida do bussulfano é de 2,3 a 2,8 horas. O *clearance* do bussulfano em pacientes adultos varia de 2,4 a 2,6 mL/min/kg. Houve redução no tempo de meia-vida de eliminação do bussulfano com a repetição da dose, sugerindo que o bussulfano aumenta potencialmente seus próprios metabólitos.

Uma quantidade muito pequena (1 a 2%) de bussulfano inalterado é excretada na urina.

Populações de pacientes especiais

Crianças

Há uma grande variação intraindividual (22 a 120%, média: 67%) da biodisponibilidade oral do bussulfano em crianças.

O *clearance* plasmático do bussulfano foi de duas a quatro vezes maior em crianças do que em adultos, quando receberam 1 mg/kg a cada seis horas por quatro dias. A dosagem para crianças, de acordo com a área de superfície corporal, mostrou valores de AUC e C_{max} similares aos observados em adultos. A AUC em crianças abaixo de 15 anos mostrou ser metade da AUC observada em adultos; e em crianças abaixo de 3 anos, mostrou ser um quarto da AUC em adultos.

O volume de distribuição do bussulfano em crianças é de $1,15 \pm 0,52 \text{ L/kg}$.

Quando o bussulfano é administrado em doses de 1 mg/kg a cada seis horas durante quatro dias, a razão líquor:plasma demonstrou ser 1,02:1. Entretanto, quando a dose administrada foi de $37,5 \text{ mg/m}^2$ a cada seis horas por quatro dias, a razão foi de 1,39:1.

Pacientes obesos

O *clearance* do bussulfano aumenta em obesos. A dose baseada na área de superfície corporal ou ajustada ao peso corporal ideal deve ser considerada na obesidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Myleran® não deve ser utilizado em pacientes que já tenham demonstrado resistência ao tratamento com bussulfano ou que tenham apresentado reação de hipersensibilidade ao bussulfano ou a qualquer outro componente da formulação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Myleran® é um agente citotóxico ativo para uso apenas sob supervisão de médicos experientes na administração destes agentes. A imunização com vacinas contendo micro-organismos vivos tem o potencial de causar infecções em pacientes imunodeficientes. Assim, não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com micro-organismos vivos nesses pacientes.

Myleran® deve ser descontinuado caso o paciente desenvolva toxicidade pulmonar (ver Reações adversas).

Geralmente, **Myleran®** não deve ser administrado em conjunto com radioterapia, nem logo após seu término.

Myleran® não é efetivo em casos de transformação blástica.

Caso seja necessário administrar anestesia a pacientes com possível toxicidade pulmonar pelo bussulfano, deve-se manter a concentração de oxigênio inspirado tão baixa quanto a segurança permitir e dar atenção especial aos cuidados respiratórios pós-operatórios.

Hiperuricemia e/ou hiperuricosúria não são ocorrências incomuns em pacientes com leucemia granulocítica crônica e devem ser corrigidas antes do início do tratamento com **Myleran®**. Durante o tratamento, o risco de hiperuricemia e nefropatia por ácido úrico deve ser evitado pela profilaxia adequada, que inclui hidratação e uso de allopurinol.

Tratamento com doses convencionais

Pacientes que estão utilizando concomitantemente itraconazol ou metronidazol com doses convencionais de **Myleran®** devem ser monitorados para sinais de toxicidade pelo bussulfano, e, semanalmente, devem ser realizadas contagens sanguíneas (ver Interações medicamentosas).

Tratamento com altas doses

Se forem prescritas altas doses de **Myleran®**, os pacientes devem fazer profilaticamente tratamento anticonvulsivante, de preferência com benzodiazepínicos, em vez de fenitoína (ver Reações adversas e Interações medicamentosas).

A administração concomitante de itraconazol ou metronidazol com altas doses de **Myleran®** está associada ao aumento do risco de toxicidade pelo bussulfano (ver Interações medicamentosas). A coadministração de metronidazol e **Myleran®** não é recomendada. A coadministração de itraconazol com altas doses de **Myleran®** deve ser baseada na avaliação risco/benefício.

Houve redução da incidência de doença hepática veno-oclusiva e de outras toxicidades dose-dependentes em pacientes tratados com altas doses de **Myleran®** e ciclofosfamida, quando a primeira dose de ciclofosfamida foi dada mais de 24 horas após a última dose de **Myleran®**.

Monitoramento

Deve ser dada atenção à contagem sanguínea durante o tratamento, para evitar a possibilidade de mielossupressão excessiva e o risco de aplasia irreversível da medula óssea (ver Reações adversas).

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar atentos quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando todos os cuidados para o diagnóstico precoce e o tratamento.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não existem estudos sobre o efeito do bussulfano na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Um efeito prejudicial nessas atividades não pode ser previsto a partir da farmacologia da droga.

Gravidez e lactação

Como acontece com todos os quimioterápicos citotóxicos, deve-se aconselhar a adoção de medidas contraceptivas quando um dos parceiros estiver em tratamento com **Myleran®**. Sempre que possível, deve-se evitar o uso de **Myleran®** na gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre. Em cada caso, o benefício esperado do tratamento da mãe deve ser comparado aos possíveis riscos ao feto.

Poucos casos de anormalidades congênitas, não necessariamente associadas ao uso de **Myleran®**, foram descritos, e a exposição durante o terceiro trimestre de gravidez pode estar associada ao crescimento intrauterino prejudicado. Entretanto, também foram descritos muitos casos de recém-nascidos aparentemente normais após a exposição ao bussulfano no útero, mesmo durante o primeiro trimestre de gravidez.

Estudos em animais em tratamento com bussulfano demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para humanos é desconhecido.

Não se sabe se **Myleran®** ou seus metabólitos são excretados no leite humano. As mães em tratamento com **Myleran®** não devem amamentar seus filhos.

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Mutagenicidade

Foram observadas várias aberrações cromossômicas em células de pacientes que estavam tomando **Myleran®**.

Carcinogenicidade

Com base em testes de curta duração, **Myleran®** foi classificado como potencialmente carcinogênico pela IARC (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer). A Organização Mundial da Saúde concluiu que há relação causal entre a exposição a **Myleran®** e o câncer.

Foi observada displasia epitelial disseminada em pacientes tratados com **Myleran®** por longos períodos, com algumas das alterações assemelhando-se a lesões pré-cancerosas.

Alguns tumores malignos foram relatados em pacientes que haviam recebido tratamento com **Myleran®**.

Há evidências crescentes de que **Myleran®**, juntamente com outros agentes alquilantes, seja leucemogênico. Em um estudo prospectivo controlado, no qual **Myleran®** foi administrado por dois anos como adjuvante à cirurgia para câncer de pulmão, o acompanhamento de longo prazo mostrou aumento da incidência de leucemia aguda quando comparado ao grupo tratado com placebo. A incidência de tumores sólidos não aumentou.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A imunização com vacinas contendo micro-organismos vivos não é recomendada em imunodeficientes (ver Advertências e precauções).

A toxicidade pulmonar pode ser exacerbada com o uso concomitante de outros agentes citotóxicos (ver Reações adversas).

A administração de fenitoína a pacientes recebendo altas doses de **Myleran®** pode resultar em redução do efeito mieloblativo.

A administração de itraconazol reduz o *clearance* de bussulfano em aproximadamente 20%, com correspondente aumento dos níveis plasmáticos de bussulfano em pacientes recebendo altas doses de **Myleran®**. Os níveis plasmáticos de bussulfano aumentam em aproximadamente 80% com o uso concomitante de metronidazol. Consequentemente, altas doses de **Myleran®** em combinação com itraconazol ou metronidazol estão associadas ao aumento do risco de toxicidade por bussulfano. O fluconazol não teve efeito no *clearance* do bussulfano (ver Advertências e precauções).

Houve redução da incidência de doença hepática veno-oclusiva e outras toxicidades dose-dependentes em pacientes tratados com altas doses de **Myleran®** e ciclofosfamida, quando a primeira dose de ciclofosfamida foi dada mais de 24 horas após a última dose de **Myleran®**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o medicamento na embalagem original e em temperatura abaixo de 25°C. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Os comprimidos revestidos de **Myleran®** são brancos, com a letra M gravada em um lado e a expressão GX EF3 do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

Myleran® é utilizado geralmente em ciclos de tratamento ou continuamente. A dose deve ser ajustada individualmente com estreita monitoração clínica e controle hematológico. Caso o paciente precise de uma dose média diária de **Myleran®** inferior à concentração disponível nos comprimidos, a dose pode ser ajustada pela introdução de um ou mais dias livres de **Myleran®** durante o tratamento. Os comprimidos não devem ser divididos.

Posologia

Leucemia granulocítica crônica

Indução em adultos

Normalmente, o tratamento é iniciado assim que a doença é diagnosticada. A dose diária é de 0,06 mg/kg, com uma dose diária inicial máxima de 4 mg, que pode ser administrada em dose única.

Há uma variação individual na resposta ao **Myleran®**, e em uma pequena proporção de pacientes, a medula óssea pode ser extremamente sensível (ver Advertências e precauções). Durante a fase de indução, deve-se controlar a contagem sanguínea pelo menos uma vez por semana. Pode ser útil registrar a contagem das células em uma planilha apropriada, para acompanhar o tratamento.

A dose deve ser aumentada somente se a resposta for inadequada após três semanas.

O tratamento deve ser continuado até que a contagem do total de leucócitos tenha atingido $15 - 25 \times 10^9/L$ (tipicamente 12 – 20 semanas). O tratamento pode então ser interrompido, prevendo-se que mais uma queda do número de leucócitos pode ocorrer durante as duas semanas seguintes. A continuação do tratamento com a dose de indução após essa fase ou quando a contagem de plaquetas é inferior a $100 \times 10^9/L$ está associada com risco significativo de aplasia prolongada, e, possivelmente, irreversível, da medula óssea.

Manutenção em adultos

O controle da leucemia pode ser obtido, por longos períodos, sem tratamento adicional com **Myleran®**. Novos ciclos de tratamento, são usualmente administrados quando a contagem de leucócitos eleva-se para $50 \times 10^9/L$ ($50 \times 10^6/mL$) ou quando há recorrência dos sintomas.

Alguns médicos preferem administrar terapia contínua de manutenção. O tratamento contínuo pode ser mais prático nos casos em que a duração de uma remissão é curta.
O objetivo é manter a contagem de leucócitos de 10 a 15 x 10⁹/L. Contagens sanguíneas devem ser feitas no mínimo a cada quatro semanas. A dose de manutenção usual é, em média, 0,5 a 2 mg/dia, mas as necessidades individuais podem ser muito menores. Caso o paciente precise de uma dose média diária de Myleran® inferior à concentração disponível nos comprimidos, a dose de manutenção pode ser ajustada pela introdução de um ou mais dias livres de Myleran® durante o tratamento.

Nota: deve-se usar doses mais baixas de Myleran® se houver administração conjunta de outros agentes citotóxicos (ver Reações adversas e Interações medicamentosas).

Pacientes obesos:

Na obesidade, devem ser consideradas dosagens baseadas na área de superfície corporal ou ao peso corporal ideal ajustado. A literatura relevante deve ser consultada para mais detalhes dos esquemas de tratamento.

Crianças:

Leucemia granulocítica crônica é rara em pacientes pediátricos.

Idosos:

Não há recomendações específicas de dosagem para pacientes idosos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Não existem dados clínicos recentes que possam ser usados para determinar a frequência das reações adversas. A incidência de reações adversas pode variar de acordo com a dose administrada e com o uso concomitante de outros agentes terapêuticos.

Reações muito comuns (>1/10): efeitos gastrintestinais como náusea e vômito, diarreia e ulceração oral com altas doses, depressão dose-dependente da medula óssea, manifestada como leucopenia e, particularmente, como trombocitopenia; síndrome de pneumonia idiopática após o uso de altas doses*; hiperbilirrubinemia, icterícia, anemia, doença hepática veno-oclusiva (ver Advertências e precauções e Interações medicamentosas) e, em altas doses, fibrose sinusoidal centrolobular com atrofia hepatocelular e necrose**; supressão ovariana e amenorreia com sintomas de menopausa, com altas doses em pacientes na pré-menopausa; falência ovariana grave e persistente, incluindo incapacidade para alcançar a puberdade, após administração de altas doses em meninas e pré-adolescentes; esterilidade, azoospermia e atrofia testicular em pacientes homens***.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): leucemia aguda secundária (ver Advertências e precauções; Carcinogenicidade); tamponamento cardíaco em pacientes com talassemia recebendo altas doses de Myleran®; pneumonite intersticial após o uso de doses convencionais por períodos prolongados*; cistite hemorrágica, em altas doses combinadas à ciclofosfamida; alopecia, em altas doses, e hiperpigmentação.

A hiperpigmentação ocorre particularmente em pacientes com tom de pele mais escuro. Isso é mais comum no pescoço, parte superior do tronco, mamilos, abdômen e rugas palmares. Essas alterações também podem ocorrer como parte de uma síndrome clínica; .

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): supressão ovariana e amenorreia com sintomas de menopausa em pacientes na pré-menopausa utilizando doses convencionais. Em casos muito raros, houve recuperação da função ovariana mesmo com tratamento continuado***

Reações raras (>1/10.000 e <1.000):

- anemia aplástica, algumas vezes irreversível, tipicamente após doses convencionais durante longos períodos e também com altas doses de Myleran®;
- convulsões com altas doses (ver Interações medicamentosas e Advertências e precauções);
- alterações oculares e catarata, que podem ser bilaterais, adelgaçamento da córnea em pacientes submetidos a transplante de medula óssea precedido por altas doses de Myleran®;
- efeitos gastrintestinais, como náusea e vômito, diarreia e ulceração oral com doses convencionais. Esses efeitos podem ser atenuados com o uso de doses divididas;
- em doses convencionais, icterícia colestática e anormalidades na função hepática, fibrose sinusoidal centrolobular**;
- alopecia, em doses convencionais, reações na pele, incluindo urticária, eritema multiforme, eritema nodoso, porfiria cutânea tardia, rash semelhante ao causado por allopurinol, ressecamento e fragilidade excessiva da pele associados à anidrose, ressecamento das mucosas e queilose e síndrome de Sjögren;
- aumento do efeito da radiação na pele de pacientes recebendo radioterapia logo após altas doses de Myleran®;
- ginecomastia***;
- displasia epitelial generalizada. Muitas alterações histológicas e citológicas foram observadas em pacientes tratados com Myleran®, incluindo displasia generalizada cervical uterina, brônquica e de outros epitélios. Muitos relatos estão relacionados ao tratamento de longo prazo, porém anormalidades epiteliais transitórias foram observadas após tratamento de curta duração com altas doses.

Reações muito raras (<1/10.000): miastenia gravis; síndrome clínica (caracterizada por fraqueza, muito cansaço, anorexia, perda de peso, náusea, vômito e hiperpigmentação da pele) assemelhando-se à insuficiência adrenal (doença de Addison), porém, sem evidências bioquímicas de supressão adrenal, hiperpigmentação de mucosas e perda de cabelo.

Esta síndrome foi observada em poucos casos após tratamento prolongado com Myleran® e remitiu, ocasionalmente, com a suspensão do tratamento.

* A toxicidade pulmonar após o tratamento com altas doses ou doses convencionais é tipicamente representada por tosse seca inespecífica, dispneia e hipoxia, com evidência de função pulmonar anormal. Outros agentes citotóxicos podem levar à exacerbação dos efeitos tóxicos pulmonares (ver Interações medicamentosas). Lesões pulmonares subclínicas causadas pelo Myleran® podem piorar após radioterapia. Uma vez que a toxicidade pulmonar ocorre, o prognóstico é reservado mesmo com a suspensão do Myleran®, sendo que há pouca evidência de que o uso de corticosteroides seja útil nesse caso.

Síndrome de pneumonia idiopática é uma pneumonia difusa não-infecciosa que usualmente ocorre nos primeiros três meses de tratamento condicionante com altas doses de Myleran® antes de transplante de medula óssea autólogo ou alogenético. Hemorragia alveolar difusa também pode ser detectada por lavado brônquico em alguns casos. A radiografia ou tomografia computadorizada do tórax revela infiltrados inespecíficos focais ou difusos, e a biópsia pulmonar mostra pneumonite intersticial, danos alveolares difusos e algumas vezes fibrose.

A pneumonite intersticial pode ocorrer após o uso de doses convencionais por períodos prolongados e pode levar tardivamente (até anos depois) à fibrose pulmonar. O início geralmente é insidioso, mas pode também ser agudo. Características histológicas incluem alterações atípicas do epitélio alveolar e bronquiolar e a presença de células gigantes com grandes núcleos hiperchromáticos. A doença pulmonar pode ser complicada por infecções sucessivas. Há relatos de calcificações pulmonares distróficas e de ossificação pulmonar.

** Myleran® não é geralmente considerado significativamente hepatotóxico em doses terapêuticas normais. No entanto, revisão retrospectiva de relatórios *post mortem* mostrou evidências de fibrose sinusoidal centrolobular em pacientes que haviam sido tratados com baixas doses de Myleran® por pelo menos dois anos para leucemia granulocítica crônica.

.*** Estudos em animais tratados com bussulfano mostraram toxicidade reprodutiva.

Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em humanos, a toxicidade aguda dose-limitante de Myleran® é a mielossupressão.

Os principais efeitos de superdosagem crônica são a depressão da medula e a pancitopenia. Não há antídoto conhecido. A diálise deve ser considerada no tratamento da superdosagem com bussulfano, já tendo sido descrito um tratamento bem sucedido com esta abordagem. Deve ser instituído tratamento de suporte apropriado durante o período de toxicidade hematológica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0187

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: Excella GmbH
Nuremberger Str. 12. 90537 – Feucht, Alemanha

Importado, embalado e registrado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Myleran_com_rev_101070187_GDS12IPI02P09_VPS2



Histórico

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Não se aplica	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2013	_____	- Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável - Advertências e Precauções - Reações Adversas