

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Myleran 2 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Filmomhulde tabletten bevattend 2 mg busulfan.

Hulpstof met bekend effect: Dit geneesmiddel bevat 92,5 mg anhydrisch lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tabletten.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1. Therapeutische indicaties**

Myleran is aangewezen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie. Criteria als de overlevingstijd, de omvang van de milt en de hemoglobinespiegels blijken aan te geven dat Myleran betere resultaten oplevert dan miltbestraling.

Alhoewel Myleran niet curatief is, vermindert het het totaal aantal granulocyten, verlicht het de symptomen en verbetert het de klinische toestand van de patiënt.

Myleran is niet meer aangewezen indien zich een blastvorming heeft ingezet.

Myleran kan bij polycythemia vera ook een langdurige remissie geven, in het geval er een sterke trombocytose is.

Myleran kan ook gebruikt worden in specifieke gevallen van essentiële trombocytemie en myelofibrose.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Myleran wordt gewoonlijk in kuren of continu toegediend. De dosering moet individueel aangepast worden, onder strikte klinische en hematologische controle. Als de patiënt een gemiddelde dagdosis nodig heeft die lager is dan het gehalte van de tabletten, kan dit bekomen worden door Myleran sequentieel toe te dienen (enkele dagen per week) tijdens de behandeling. De tabletten mogen niet gedeeld worden (zie rubriek 6.6).

#### *Obese patiënten*

Bij obese patiënten moet een dosering op basis van de lichaamsoppervlakte of het aangepast ideaal lichaamsgewicht worden overwogen (zie rubriek 5.2).

Wij verwijzen naar de literatuur voor verdere informatie over de behandelingsschema's.

#### **4.2.1 Chronische myeloïde leukemie**

##### *Volwassenen*

#### **Inductiebehandeling**

De behandeling met Myleran wordt gewoonlijk gestart van zodra de diagnose gesteld is.

De posologie bedraagt 0,06 mg/kg per dag, met een maximale dagdosis van 4 mg, die in één enkele keer mag toegediend worden.

De respons op behandeling met Myleran varieert van de ene tot de andere patiënt. In bepaalde gevallen kan het myelotoxisch effect ernstig zijn.

De bloedformule moet tijdens de inductiefase minstens eens per week gecontroleerd worden. Een dosisverhoging kan overwogen worden als de na drie weken bekomen respons onvoldoende is. De behandeling wordt voortgezet tot het aantal leukocyten zich tussen 15 en  $25 \times 10^9/l$  bevindt (gewoonlijk 12 tot 20 weken). De behandeling mag dan onderbroken worden, terwijl het totaal aantal leukocyten verder kan dalen tijdens de twee volgende weken.

### **Onderhoudsbehandeling**

De remissie van leukemie kan gedurende lange periodes aanhouden, zonder dat herneming van de behandeling met Myleran nodig is; kuren worden gewoonlijk opnieuw ingesteld als het aantal leukocyten  $50 \times 10^9/l$  bereikt of in geval van heroptreden van de symptomen.

Een onderhoudsbehandeling kan continu gegeven worden, vooral als de duur van de remissieperiodes (zonder behandeling) kort is.

Het doel is het aantal leukocyten tussen 10 en  $15 \times 10^9/l$  te houden. Minstens elke vier weken moet een hematologische controle uitgevoerd worden. De gebruikelijke dosis bedraagt 0.5 tot 2 mg per dag maar de individuele noden kunnen beduidend lager zijn. Als de patiënt een gemiddelde dagdosis nodig heeft die lager is dan het gehalte van een tablet, kan de onderhoudsdosis sequentieel gegeven worden (enkele dagen per week).

In geval van combinatie met andere cytotoxische stoffen moeten kleinere doses Myleran gebruikt worden (zie rubrieken 4.8 en 4.5).

### *Kinderen*

Chronische myeloïde leukemie is zeldzaam op die leeftijd. Myleran mag gebruikt worden om Philadelphia-chromosoom-positieve vormen te behandelen. De Philadelphia-chromosoom-negatieve vormen reageren weinig op de behandeling.

### **4.2.2 Polycythemia vera**

De posologie bedraagt 4 tot 6 mg per dag gedurende 4 tot 6 weken. Een strenge hematologische controle is onontbeerlijk, in het bijzonder van de bloedplaatjes. Volgende kuren worden gegeven in geval van recidive. Een onderhoudsbehandeling kan ook ingesteld worden aan een posologie die overeenstemt met ongeveer de helft van de inductiedosis.

Als de polycytemie eerst onder controle is met venosectie, kunnen korte behandelingen met Myleran in monotherapie toegediend worden om het aantal bloedplaatjes onder controle te houden.

### **4.2.3 Myelofibrose**

De gebruikelijke aanvangsdosis bedraagt 2 tot 4 mg per dag, met een kleinere dosis bij de onderhoudsbehandeling.

Een strenge hematologische controle is vereist omdat bij deze ziekte het beenmerg bijzonder gevoelig is.

### **4.2.4 Essentiële trombocytemie**

De gebruikelijke posologie bedraagt 2 tot 4 mg per dag. De behandeling moet onderbroken worden als het aantal leukocyten of bloedplaatjes daalt onder de  $5 \times 10^9/l$  en de  $500 \times 10^9/l$  respectievelijk.

### **4.3 Contra-indicaties**

Myleran mag niet gebruikt worden bij patiënten bij wie een resistentie voor busulfan aangetoond werd.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Myleran is een cytotoxisch middel en moet gebruikt worden onder toezicht van een arts die ervaren is in de toediening van dit type geneesmiddelen.

Vaccinatie met een levend vaccin kan een infectie veroorzaken bij immunodepressieve personen. Daarom worden vaccinaties met levende vaccins niet aanbevolen.

Behandeling met Myleran moet onderbroken worden in geval van optreden van pulmonaire toxiciteit (zie rubriek 4.8).

Myleran mag niet gelijktijdig met of snel na radiotherapie toegediend worden.

Myleran is ondoeltreffend eenmaal blastentransformatie optreedt.

Er is gemeld dat de combinatie van busulfan en thioguanine aanleiding geeft tot de ontwikkeling van nodulaire regeneratieve hyperplasie van de lever, portale hypertensie en oesophagus varices. Latere grootschalige studies hebben echter meer bewijsmateriaal opgeleverd dat erop wijst dat de toediening van thioguanine alleen verantwoordelijk is voor deze ernstige levertoxiciteit, wat de invloed van busulfan opheft.

Als anesthesie noodzakelijk is bij patiënten met een risico op longtoxiciteit, moet de ingeademde zuurstofconcentratie zo laag mogelijk zijn en zal bijzondere aandacht besteed worden aan de postoperatieve respiratoire zorgen.

Patiënten met chronische myeloïde leukemie vertonen vaak hyperuricemie en/of hyperuricosurie. Deze stoornissen moeten gecorrigeerd worden vóór het instellen van een behandeling met Myleran. Tijdens de behandeling moeten hyperuricemie en het risico op nefropathie ten gevolge van urinezuur voorkomen worden door adequate profylaxis met voldoende hydratatie en een behandeling met allopurinol.

#### **Behandeling met de standaarddosis**

Patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met de conventionele dosis busulfan en itraconazol of metronidazol, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van busulfantoxiciteit. Bij gelijktijdig gebruik van deze middelen en busulfan wordt een wekelijks bloedonderzoek aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### **Behandeling met hoge doses**

Als hoge doses Myleran voorgeschreven zijn, zal ook profylactisch een behandeling tegen convulsies toegediend worden, bij voorkeur op basis van benzodiazepines eerder dan fenytoïne (zie rubriek 4.5). Zoals voor elk mogelijk epileptogeen geneesmiddel vertonen patiënten met antecedenten van convulsies, craniaal trauma of patienten die andere mogelijk epileptogene geneesmiddelen krijgen, een toegenomen risico van convulsies.

Gelijktijdige toediening van itraconazol of metronidazol en hoge doses busulfan gaat gepaard met een verhoogd risico op toxiciteit van busulfan (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van metronidazol en hoge doses busulfan wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van itraconazol en hoge doses busulfan moet door de voorschrijvende arts worden beslist op basis van een evaluatie van de baten/risico-verhouding

Men nam een kleinere incidentie van veno-occlusieve ziekte van de lever en andere behandelingsgebonden toxiciteitsverschijnselen waar bij patiënten behandeld met hoge doses Myleran en cyclofosfamide, als de eerste dosis cyclofosfamide meer dan 24 uren na de laatste dosis busulfan toegediend werd.

### **Monitoring**

Gedurende de hele duur van de behandeling moet de bloedformule aandachtig opgevolgd worden om een te belangrijke beenmergonderdrukking en het risico op irreversibele beenmergplasie te vermijden.

### **Verwerkingswijze**

Zie rubriek 6.6.

### **Mutageniciteit**

Men nam verschillende chromosomale afwijkingen waar in cellen van patiënten die busulfan gekregen hadden.

### **Carcinogeniciteit**

Men moet rekening houden met de mogelijkheid dat Myleran carcinogeen is. Men meldde een zeker aantal maligne tumoren na gebruik van busulfan.

Bij gebruik van Myleran voor de behandeling van polycytemia vera en essentiële trombocytemie moet men rekening houden met het carcinogeen risico. Deze indicaties moeten worden vermeden bij jonge of asymptomatische patiënten. Als behandeling met Myleran noodzakelijk is, moeten de behandelingscycli zo kort mogelijk zijn.

### **Myleran bevat lactose**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Vaccinaties met een levend vaccin zijn niet aanbevolen bij immunodepressieve personen (zie rubriek 4.4).

De effecten van de andere cytotoxische stoffen met een pulmonaire toxiciteit kunnen cumulatief zijn.

Toediening van fenytoïne aan patiënten die hoge doses Myleran krijgen, kan leiden tot een vermindering van het beenmergonderdrukkend effect van deze laatste.

Bij patiënten die hoge doses busulfan samen met itraconazol kregen toegediend, heeft men een daling van ongeveer 20% van de klaring van busulfan en daarmee overeenstemmende stijgingen van de plasmaconcentraties van busulfan waargenomen. In combinatie met metronidazol (1 200 mg, toegediend als driemaal daags 400 mg) stijgen de busulfanwaarden met ongeveer 80% (zie rubriek 4.4). Fluconazol heeft geen invloed op de klaring van busulfan. Daarom leidt toediening van hoge doses busulfan samen met itraconazol of metronidazol tot een verhoogd risico op toxiciteit van busulfan (zie rubriek 4.4).

Men nam een lagere incidentie waar van veno-occlusieve ziekte van de lever en van andere behandelingsgebonden toxiciteiten bij patiënten die met hoge doses Myleran en cyclofosfamide behandeld werden, als de eerste dosis cyclofosfamide meer dan 24 uren na de laatste dosis busulfan werd toegediend.

Er zijn toenames in de blootstelling aan busulfan waargenomen bij gelijktijdige toediening van busulfan en deferasirox. Het mechanisme achter de interactie is niet volledig opgehelderd. Het wordt aanbevolen om de plasmaconcentraties van busulfan regelmatig te controleren en, indien nodig, de dosis busulfan aan te passen bij patiënten die behandeld worden met deferasirox of daar onlangs mee behandeld zijn.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Zoals voor elke cytotoxische chemotherapie moeten adequate contraceptieve voorzorgen worden aangeraden als één van beide partners met Myleran behandeld wordt.

Toediening van Myleran tijdens de zwangerschap moet vermeden worden, in het bijzonder tijdens het eerste trimester. Voor elk individueel geval moet het verwachte voordeel van de behandeling voor de moeder afgewogen worden tegenover de mogelijke risico's voor de foetus.

Er werden enkele zeldzame gevallen van congenitale afwijkingen waargenomen, niet noodzakelijk toe te schrijven aan Myleran. Een blootstelling tijdens het derde trimester kan gepaard gaan met een intra-uteriene groeiretardatie. Desalniettemin werden gevallen gerapporteerd van ogenschijnlijk normaal geboren kinderen na een *in utero* blootstelling aan Myleran, zelfs tijdens het eerste trimester. Studies met busulfan bij het dier toonden een toxiciteit op de reproductie (zie rubriek 5.3). Het potentieel risico voor mensen is ongekend.

### Borstvoeding

Men weet niet of Myleran of zijn metabolieten eventueel in de moedermelk overgaan. Bijgevolg mogen vrouwen die Myleran gebruiken geen borstvoeding geven.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens over het effect op het besturen van een voertuig of het gebruik van machines. Op basis van de farmacologie van busulfan wordt geen effect op deze activiteiten verwacht.

## 4.8 Bijwerkingen

Er bestaat voor dit product geen moderne klinische documentatie die gebruikt kan worden als leidraad om de frequentie van bijwerkingen te bepalen. De bijwerkingen kunnen wisselen in incidentie, in functie van de gekregen dosis en ook in geval van toediening samen met andere therapeutische middelen.

De volgende overeenkomst werd gebruikt voor de indeling van de frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  en  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$  en  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Vaak: Secundaire acute leukemie (zie rubriek 4.4)

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Dosisgebonden beenmergonderdrukking die zich uit als een leukopenie en in het bijzonder een trombocytopenie.

Zelden: Aplastische anemie (zie rubriek 4.9).

In zeldzame gevallen werd een aplastische anemie (soms onomkeerbaar) gemeld, vaak na langdurige toediening van gebruikelijke doses en ook na hoge doses busulfan.

### Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: Convulsies bij hoge doses (zie rubrieken 4.9, 4.5 en 4.4).

Zeer zelden: Myasthenia gravis.

### Oogaandoeningen

Zelden: Lenswijzigingen en cataract, soms bilateraal; men meldde een corneaverdunning na beenmergtransplantatie die werd voorafgegaan door een behandeling met hoge dosissen busulfan (zie rubriek 4.9).

### Hartaandoeningen

Vaak: Harttamponade bij patiënten met thalassemie die hoge dosissen busulfan krijgen (zie rubriek 4.9).

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer vaak Idiopathisch pneumonie syndroom na gebruik van hoge doses.

Vaak Interstitiële pneumonie na langdurig gebruik van standaarddoses.

Niet bekend Pulmonaire hypertensie

In typische gevallen uit de pulmonale toxiciteit na behandeling met hoge doses of standaarddoses zich door niet-specifieke prikkelhoest, dyspneu en hypoxie, en gaat gepaard met tekenen van afwijkende longfysiologie

Andere cytotoxica kunnen een bijkomende longtoxiciteit veroorzaken (zie rubriek 4.5). Het kan gebeuren dat latere radiotherapie een door busulfan veroorzaakt subklinisch longletsel verergert. Eenmaal de diagnose van longtoxiciteit gesteld, is de prognose slecht, ondanks het stoppen van busulfan en er zijn weinig bewijzen voor het nut van corticoïden.

Het idiopathisch pneumonie syndroom (Idiopathic Pneumonia Syndrome) is een diffuse niet-infectieuze pneumonie die gewoonlijk optreedt in de drie maanden na een conditionerende behandeling met hoge doses busulfan voorafgaand aan een allogene of autologe hematopoëtische stamceltransplantatie. In sommige gevallen kan men ook een diffuse alveolaire bloeding waarnemen na een bronchusspoeling. Röntgenopnamen of scannerbeelden van de thorax tonen infiltraten en diffuse of niet-specifieke haarden; biopsie toont een interstitiële pneumonie alsook diffuse alveolaire laesies en soms fibrose.

Interstitiële pneumonie kan optreden na gebruik van standaarddoses en kan tot longfibrose leiden. Interstitiële pneumonie treedt gewoonlijk op na meerdere jaren behandeling.

Het optreden is doorgaans zeer geleidelijk maar kan ook acuut zijn. De histologische kenmerken omvatten atypische wijzigingen van het alveolair en bronchiolair epitheel en de aanwezigheid van hyperchromatische, grootkernige reuzencellen. De longpathologie kan verward worden door superinfecties. Men meldde ook longverbening en dystrofische calcificatie.

### Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Gastro-intestinale effecten zoals nausea en braken, diarree en mondulcera bij hoge doses.

Zelden: Gastro-intestinale effecten zoals nausea en braken, diarree en mondulcera bij gebruikelijke dosissen kunnen eventueel verbeterd worden door gebruik van gefractioneerde dosissen.

Niet bekend: Tandhypoplasie.

### Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Hyperbilirubinemie, icterus, veno-occlusieve leverziekte (zie rubrieken 4.4 en 4.5) en centrolobulaire sinusfibrose met hepatocellulaire atrofie en necrose bij hoge dosissen (zie rubriek 4.9).

Zelden: Cholestatische icterus en functionele leverstoornissen bij gebruikelijke doses. Centrolobulaire sinusfibrose.

Busulfan wordt bij de normale therapeutische dosissen doorgaans niet beschouwd als een significant hepatotoxisch geneesmiddel. Retrospectief onderzoek van de autopsieverslagen van patiënten, die gedurende minstens twee jaar behandeld werden met kleine dosissen busulfan omwille van chronische leukemie met granulocyten, toonde echter tekenen van centrolobulaire sinusfibrose.

De combinatie van busulfan met thioguanine gaat gepaard met een aanzienlijke hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.5).

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Alopecia bij hoge doses.  
Hyperpigmentatie (zie ook Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen).

Zelden: Alopecia bij gebruikelijke doses, huidreacties, met inbegrip van urticaria, erythema multiforme, erythema nodosum, porphyria cutanea tarda, huidrupties van het erythemateuze, maculopapuleuze type met jeuk, droogheid en extreme kwetsbaarheid van de huid met totale anhydrose, droge mondslimvliezen en cheilitis, syndroom van Sjögren. Toegenomen huidirradiatie bij patiënten die snel na hoge dosissen busulfan radiotherapie krijgen (zie rubriek 4.9).

Hyperpigmentatie treedt op, in het bijzonder bij patiënten met een donkere huid. Vaak is deze meer uitgesproken ter hoogte van de nek, de romp, de tepels, het abdomen en de palmaire plooien. Deze hyperpigmentatie kan eveneens voorkomen in het kader van een klinisch syndroom (zie Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen).

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: Hemorragische cystitis bij hoge dosissen in combinatie met cyclofosfamide.

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Ovariumonderdrukking en amenorroe met menopauzesymptomen bij premenopauzale patiënten onder hoge dosissen; ernstig en aanhoudende ovariuminsufficiëntie, met inbegrip van het verhinderen van het optreden van de puberteit na toediening van hoge dosissen aan kleine en aan jonge prepubertaire meisjes. Steriliteit, azoöspermie en testisatrofie bij mannelijke patiënten die busulfan krijgen.

Soms: Ovariumonderdrukking en amenorroe met menopauzesymptomen bij premenopauzale patiënten onder gebruikelijke dosissen. In zeer zeldzame gevallen meldde men een herstel van de ovariumfunctie ofschoon de behandeling werd voortgezet.

Zeer zelden: Gynecomastie.

Studies van de behandeling met busulfan bij dieren toonden een reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: Klinisch syndroom<sup>#</sup> (zwakte, uitgesproken moeheid, anorexia, gewichtsverlies, nausea en braken en hyperpigmentatie van de huid)

gelijkend op een bijnierschorsinsufficiëntie (ziekte van Addison) maar zonder biochemische tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie, hyperpigmentatie van de slijmvliezen of alopecia.  
(Zie Huid- en onderhuidaandoeningen)

Zelden: Uitgestrekte epitheeldysplasie.

# Waargenomen bij enkele gevallen na langdurige behandeling met busulfan. Dit syndroom verdween soms bij het stoppen van busulfan.

Er werden talrijke histologische en cytologische wijzigingen waargenomen bij patiënten die met busulfan behandeld werden, inbegrepen uitgestrekte epitheeldysplasie met aantasting van de baarmoederhals, de bronchi en andere epithelen. De meeste gevallen betreffen een langdurige behandeling maar er werden ook voorbijgaande epitheelafwijkingen waargenomen na een korte behandeling met hoge dosissen (zie rubriek 4.9).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationaal meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

### Tekenen en symptomen

De acute dosisbeperkende toxiciteit van Myleran is de beenmergonderdrukking (zie rubriek 4.8). Het hoofdeffect van een chronische overdosering is beenmerginsufficiëntie en pancytopenie. Als hoge doses Myleran gebruikt worden in het kader van een beenmergtransplantatie (de gebruikelijke totale dosis Myleran in combinatie met andere stoffen bedraagt 14 tot 16 mg/kg langs orale weg gedurende vier opeenvolgende dagen, hetzij 3,5 tot 4 mg/kg/dag in gefractioneerde doses), wordt de gastro-intestinale toxiciteit dosisbeperkend met stomatitis, nausea, braken, diarree en anorexie.

### Behandeling

Er is geen antidotum gekend. Bij de behandeling van overdosering moet dialyse overwogen worden aangezien een geval van geslaagde dialyse van busulfan gerapporteerd werd. Een adequate ondersteunende behandeling zal worden ingesteld tijdens de periode van hematologische toxiciteit.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: alkylarend middel, ATC code: L01 AB01.

Busulfan is een bifunctioneel alkylarend middel. De binding aan DNA speelt een hoofdrol in zijn werkingsmechanisme. Biguanylderivaten werden geïsoleerd maar bruggen tussen de ketens werden niet op definitieve wijze aangetoond. De werkingswijze van het selectief effect van busulfan op de granulocytopoïese is niet volledig opgehelderd. Ofschoon niet curatief, is Myleran zeer doeltreffend in de vermindering van de granulocytenmassa, het verzachten van de symptomen van de ziekte en in de verbetering van de klinische toestand van de patiënt. Op basis van de overlevingstijden en van het

behoud van de hemoglobinespiegels, toonde men aan dat Myleran beter is dan miltbestraling en dat beide opties gelijkwaardig zijn bij het beheersen van het miltvolume.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### Absorptie

De biologische beschikbaarheid van orale busulfan vertoont bij volwassenen een sterke intra-individuele variatie, gaande van 47% tot 103% (gemiddeld 68%).

De oppervlakte onder de curve (AUC) en piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) busulfan bleken lineair dosisafhankelijk. Na toediening van een enkelvoudige, orale dosis busulfan van 2 mg bedroegen de AUC en  $C_{max}$  van busulfan respectievelijk  $125 \pm 17$  nanogram.u/ml en  $28 \pm 5$  nanogram/ml.

Tussen toediening van busulfan en zijn aantoonbaarheid in het plasma werd een vertraging gaande tot 2 uur gemeld.

### **Behandeling met hoge doses**

Busulfan werd gedoseerd hetzij door combinatie gaschromatografie/vloeistofchromatografie met detectie door elektronenopname, hetzij door hoge druk vloeistofchromatografie (HPLC). Na orale toediening van hoge dosis busulfan (1mg/kg om de 6 u gedurende 4 dagen) zijn de AUC en  $C_{max}$  bij volwassenen zeer wisselend, maar er zijn rapporten van respectievelijk 8260 nanogram.u/ml (spreiding 2484 tot 21090) en van 1047 nanogram/ml (spreiding 295 tot 2558) bij meting aan de hand van HPLC en van respectievelijk 6135 nanogram.u/ml (spreiding 3978 tot 12304) en van 1980 nanogram/ml (spreiding 894 tot 3800) met gaschromatografie.

### Distributie

Bij volwassenen werd een distributievolume van busulfan van  $0,64 \pm 0,12$  l/kg gerapporteerd.

Bij toediening van hoge doses penetreert busulfan in het cerebrospinaal vocht (CSV) in concentraties die vergelijkbaar zijn met deze van het plasma, met een verhouding CSV / plasma van 1,3 / 1. De verhouding speeksel / plasma bedraagt 1,1 / 1.

Het percentage busulfan dat zich reversieel bindt aan de plasmaproteïnen was hetzij niet significant, hetzij in de orde van 55 %. Men meldde een percentage van irreversibele binding van busulfan aan de rode bloedcellen en aan de plasma-eiwitten van 47 % en van 32 % respectievelijk.

### Metabolisme

Het metabolisme van busulfan omvat een glutathionreactie, die plaatsvindt in de lever en gemedieerd wordt door glutathion-S-transferase.

Bij patiënten die behandeld werden met hoge doses busulfan, werden volgende urinemetabolieten geïdentificeerd: 3-hydroxysulfolaan, 1-oxide-tetrahydrothiofeen en sulfolaan.

### Eliminatie

Busulfan heeft een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd tussen 2,3 en 2,8 uur. Volwassenen hebben een busulfanklaring variërend van 2,4 tot 2,6 ml/min/kg. De eliminatiehalfwaardetijd verminderde bij herhaalde dosering, wat er lijkt op te wijzen dat busulfan zijn eigen metabolisme opdrijft.

Kleine hoeveelheden busulfan (1–2 %) worden in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden.

### *Pediatrische patiënten*

De biologische beschikbaarheid van orale busulfan vertoont bij kinderen een sterke intra-individuele variatie, gaande van 22% tot 120% (gemiddeld 80%).

Een plasmaklaring is 2- tot 4- maal hoger bij kinderen dan bij volwassenen bij toediening van 1 mg/kg om de 6 u gedurende 4 dagen werd gerapporteerd. Dosering in functie van de lichaamsoppervlakte gaf bij kinderen vergelijkbare waarden voor de AUC en C<sub>max</sub> als bij volwassenen. De oppervlakte onder de curve bleek bij kinderen jonger dan 15 jaar de helft van deze bij volwassenen en bij kinderen jonger dan 3 jaar een kwart van deze bij volwassenen. Bij kinderen werd een distributievolume van busulfan van 1,15±0,52 l/kg gerapporteerd.

Bij toediening van 1 mg/kg busulfan om de 6 u gedurende 4 dagen, bleek de verhouding CSV/plasma 1,02/1. Bij toediening van een dosis van 37,5 mg/m<sup>2</sup> om de 6 u gedurende 4 dagen bedroeg deze verhouding 1,39/1.

#### *Obese patiënten*

Obesitas blijkt de busulfanklaring te doen toenemen. Bij obesitas moet dosering op basis van de lichaamsoppervlakte of het aangepast ideaal lichaamsgewicht overwogen worden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Mutageniciteit

*In vitro* is Myleran mutageen bij verschillende tests : bacteriën (Ames test), schimmels, drosophila en celculturen op basis van muizenlymfomen.

*In vivo* brachten cytogenetische studies bij knaagdieren een stijging van de incidentie van chromosomenafwijkingen aan het licht na behandeling met busulfan, tegelijk in de gameten en de lichaamscellen.

#### Carcinogeniciteit

De gegevens uit preklinische studies zijn ontoereikend om de carcinogene eigenschappen van busulfan te beoordelen.

#### Teratogeniciteit

Dierenstudies toonden dat busulfan foetale afwijkingen en bijwerkingen op de nakomelingen veroorzaakt, zoals musculoskelettale afwijkingen, vermindering van gewicht en grootte, een gestoorde gonadenontwikkeling en effecten op de fertiliteit.

#### Fertiliteit

Busulfan heeft een effect op de spermatogenese bij het dier. Studies beperkt tot vrouwelijke dieren toonden dat busulfan een irreversibel effect heeft op de fertiliteit door ovocytentekort.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Anhydrisch lactose  
Voorgegelatineerd zetmeel  
Magnesiumstearaat  
Hypromellose  
Titaniumdioxide (E 171)  
Glyceroltriacetaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doos met 100 tabletten in bruin glazen flacon.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De tabletten mogen niet gedeeld worden en, op voorwaarde dat de filmcoat intact is, is er geen risico bij hun manipulatie.

De gebruikers van Myleran moeten de lokale procedures naleven betreffende het werken met cytotoxische stoffen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24  
Ierland

### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

België: BE058615

### **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 01 februari 1968  
Datum van laatste verlenging: 20 juni 2005

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 07/2025