

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myleran 2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg busulfan.

Hulpstof met bekend effect: Myleran bevat 92,5 mg lactose per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, ronde biconvexe tablet met de inscriptie "GXEF3" op een zijde en "M" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Myleran is geïndiceerd voor de palliatieve behandeling van de chronische fase van chronische myeloïde leukemie. Myleran is niet werkzaam zodra blastenformatie heeft plaatsgevonden.

Myleran kan worden toegepast bij patiënten met myelofibroze met ernstige symptomen van hypermetabolisme, met hepatomegalie na splenectomie of bij symptomatische trombocytose.

Myleran kan als tweedelijnsbehandeling worden toegepast bij essentiële trombocytemie en polycytemia vera.

Myleran kan worden toegepast als onderdeel van conditioneringsbehandeling met hoog gedoseerde chemotherapie (meestal in combinatie met cyclofosfamide) voorafgaand aan autologe of allogene hemopoëtische stamceltransplantatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Myleran tabletten worden gewoonlijk gegeven in de vorm van een kuur of continu. De dosering moet onder strenge hematologische en klinische controle worden aangepast voor de individuele patiënt. Als een patiënt een dosering nodig heeft, die lager is dan de sterkte van de beschikbare tablet (2 mg) kan dit worden bereikt door één of meer Myleran-vrije dagen in te lassen tussen de behandeldagen. De tabletten moeten niet worden gebroken (zie rubriek 6.6).

Overgewicht

Van overgewicht is gemeld dat het de busulfanklaring beïnvloedt.

Bij obese patiënten kan men overwegen de dosis aan te passen aan het gecorrigeerde ideale lichaamsgewicht. (zie rubriek 5.2).

De relevante literatuur moet worden geraadpleegd voor de volledige details van de behandelingsschema's.

Conditionering voor hemopoëtische stamceltransplantatie

Dosering bij volwassenen

De aanbevolen dosering van Myleran is 1 mg/kg 4 maal daags gedurende 4 dagen (totale dosis 16 mg/kg). De behandeling met Myleran dient 7 dagen voor transplantatie te worden gestart en wordt in het algemeen gevolgd door een behandeling met cyclofosfamide (60 mg/kg/dag, gedurende 2 dagen). De behandeling met cyclofosfamide wordt gewoonlijk 24 uur na de laatste dosis busulfan gestart (zie rubriek 4.4). Bij een hoge dosering Myleran (zoals toegepast bij hemopoëtische stamceltransplantatie) kan de volgende bijwerking optreden: gastro-intestinale toxiciteit (mucositis, misselijkheid, braken, diarree en anorexie).

Pediatrische patiënten

Aanbevolen dosering bij kinderen van 0 tot 17 jaar:

Werkelijk lichaamsgewicht (kg)	Myleran dosis (mg/kg)
< 9	1,0
9 tot < 16	1,2
16 tot 23	1,1
> 23 tot 34	0,95
> 34	0,8

Myleran dient 4 maal daags gedurende 4 dagen ingenomen te worden. De dosering van cyclofosfamide is dezelfde als die voor volwassenen.

Chronische myeloïde leukemie

Inductietherapie bij volwassenen

De behandeling wordt gewoonlijk onmiddellijk na de diagnose gestart.

De dosis is 0,06 mg/kg/dag, met een aanvankelijke maximale dagdosis van 4 mg, die in een keer kan worden ingenomen.

Er bestaat een individuele variatie in respons op Myleran en bij een klein deel van de patiënten kan het beenmerg bijzonder gevoelig zijn (zie rubriek 4.4).

Gedurende de inductiefase dient het bloedbeeld ten minste wekelijks gecontroleerd te worden en het kan zinvol zijn om de waarden semilogaritmisch in een grafiek uit te zetten.

De dosis dient alleen te worden verhoogd indien na 3 weken onvoldoende respons wordt verkregen.

De toediening dient te worden voortgezet totdat het totaal aantal leukocyten is gedaald tot tussen 15 en $25 \times 10^9/l$ (gewoonlijk 12 tot 20 weken). De behandeling kan dan worden onderbroken, waarna een verdere daling van het aantal leukocyten in de hierop volgende 2 weken kan optreden.

Voortgezette behandeling met de inductiedosis tot na dit punt of na daling van het trombocytentelgetal tot minder dan $100 \times 10^9/l$ gaat gepaard met een aanzienlijk risico van langdurige en mogelijk irreversibele beenmergplasie.

Onderhoudsdosering bij volwassenen

De controle van leukemie kan gedurende lange perioden worden bereikt zonder verdere behandeling met Myleran, onder controle worden gehouden; behandelingen worden gewoonlijk voortgezet wanneer het aantal leukocyten is gestegen tot $50 \times 10^9/l$ of wanneer de symptomen terugkeren.

Sommige klinici prefereren het geven van een continue onderhoudstherapie. Dit is praktischer wanneer de duur van de tijdelijke remissies kort is.

Het doel is een leukocytenaantal van $10-15 \times 10^9/l$ te handhaven en de controle van het bloedbeeld dient ten minste eens per 4 weken plaats te vinden. De onderhoudsdosering is gewoonlijk 0,5-2 mg/dag, maar de individuele behoefte kan veel minder zijn. Indien een patiënt een gemiddelde dagelijkse dosering nodig heeft van minder dan 2 mg (1 tablet) kan de onderhoudsdosering worden aangepast door één of meer Myleran-vrije dagen in te lassen tussen de behandeldagen.

Indien Myleran samen met andere cytotoxische middelen wordt gegeven, dienen lagere doses te worden gebruikt (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Pediatische patiënten

Chronische myeloïde leukemie komt zeer zelden voor bij deze leeftijdsgroep.

Myleran kan worden toegepast ter behandeling van de Philadelphia-chromosoompositieve (Ph-positieve) vorm van de ziekte, de Ph-negatieve juveniele variant reageert echter slecht.

Polycythemia vera

De gebruikelijke dosis is 4 tot 6 mg/dag gedurende 4 tot 6 weken, met zorgvuldige controle van het bloedbeeld, in het bijzonder van de trombocytenaantallen.

Wanneer een terugval optreedt worden verdere behandelingen gegeven. Als alternatief kan een onderhoudsbehandeling worden gegeven met ongeveer de helft van de inductiedosis.

In gevallen waarbij de polycytemie voornamelijk onder controle wordt gebracht met behulp van aderlating, kunnen kortdurende behandelingen met Myleran worden gegeven, alleen om het aantal trombocyten onder controle te houden.

Myelofibrose

De gebruikelijke initiële dosis is 2 tot 4 mg/dag.

Bijzonder zorgvuldige hematologische controle is vereist, omdat bij deze aandoening het beenmerg bijzonder gevoelig is. Myleran dient niet gebruikt te worden als tevens een leukopenie of trombocytopenie aanwezig is.

Essentiële trombocytemie

De gebruikelijke dosis is 2 tot 4 mg/dag.

De behandeling dient te worden onderbroken wanneer het totale aantal leukocyten daalt tot onder $5 \times 10^9/l$ of het aantal trombocyten daalt onder $500 \times 10^9/l$.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde de hulpstoffen
- Aangevoelde resistentie voor busulfan
- Vrouwen die busulfan gebruiken dienen geen borstvoeding te geven (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Myleran is een cytotoxische stof die slechts gebruikt dient te worden onder begeleiding van artsen die ervaring hebben met de toepassing van dergelijke stoffen.

Myleran kan worden toegepast bij myelofibrose. Deze conditie kan vergezeld gaan van leukopenie en trombopenie. Daarom dient bij de dosering van Myleran rekening te worden gehouden met myelotoxische bijwerkingen die leukopenie alsmede trombopenie kunnen verergeren.

De toepassing van de combinatie Myleran en tioguanine heeft geresulteerd in het ontstaan van nodulaire regeneratieve hyperplasie van de lever, portale hypertensie en oesofagus varices.

Immunisatie met levende vaccins vergroot de kans op infectie bij patiënten met verlaagde immunocompetentie. Daarom wordt vaccinatie met levende vaccins ontraden.

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

De toepassing dient te worden gestaakt indien pulmonale toxiciteit optreedt (zie rubriek 4.8).

In het algemeen dient Myleran niet gegeven te worden in combinatie met of kort na radiotherapie.

Myleran is niet werkzaam zodra blastentransformatie heeft plaatsgevonden.

Indien anesthesie moet worden toegepast bij patiënten met een mogelijke pulmonale toxiciteit, dient de concentratie ingeademde zuurstof zo laag te worden gehouden als veiligheidshalve mogelijk is. Bijzondere aandacht dient postoperatief aan de ademhalingsfunctie te worden besteed.

Patiënten met chronische myeloïde leukemie hebben vaak hyperurikemie en/of hyperuricosurie die, voordat een behandeling met Myleran wordt ingesteld, gecorrigeerd dient te worden. Gedurende de behandeling dient het optreden van hyperurikemie en het risico van urinezuurnefropathie te worden voorkomen door een adequate profylaxe waaronder een adequate hydratatie en het gebruik van allopurinol (xanthineoxidaseremmer).

Er werden geen studies bij patiënten met een nierfunctiestoornis uitgevoerd. Omdat busulfan matig in de urine wordt uitgescheiden, is aanpassing van de dosis bij deze patiënten echter niet aanbevolen. Voorzichtigheid is evenwel aanbevolen.

Myleran is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Omdat busulfan voornamelijk door de lever wordt gemetaboliseerd, is voorzichtigheid geboden wanneer busulfan wordt gebruikt bij patiënten met reeds bestaande verminderde leverfunctie, vooral bij deze met een ernstig verminderde leverfunctie.

Behandeling met conventionele dosering

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 dosering (gebruikt voor hemopoëtische stamceltransplantaties)

Indien hoge doseringen van busulfan worden voorgeschreven dienen patiënten profylactisch behandeld te worden met anticonvulsieve therapie, bij voorkeur met een benzodiazepine in plaats van fenytoïne. Het toedienen van fenytoïne bij patiënten die een hoge dosis busulfan krijgen kan leiden tot een vermindering van het myeloablatief effect (zie rubrieken 4.8 en 4.5).

Bij patiënten die gelijktijdige toediening van itraconazol of metronidazol met hoge dosering van busulfan krijgen, is een verhoogd risico op busulfantoxiciteit gemeld (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van metronidazol en een hoge dosering busulfan wordt niet aanbevolen. Gelijktijdig gebruik van itraconazol met een hoge dosering busulfan is de verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts en moet gebaseerd zijn op een afweging van de risico's tegen de voordelen.

Hepatische veno-occlusieve ziekte is een belangrijke complicatie die kan optreden tijdens behandeling met busulfan. Patiënten die eerder al radiotherapie hebben ondergaan, groter dan of gelijk aan drie cycli chemotherapie, of die eerder een progenitorceltransplantatie hebben ondergaan, kunnen een vergroot risico lopen (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die werden behandeld met hoge doses busulfan en cyclofosfamide ('BU – Cy-regime') kwamen veno-occlusieve leverziekte en andere schadelijke effecten gerelateerd aan dit regime minder voor, wanneer de eerste dosis van cyclofosfamide meer dan 24 uur na de laatste dosis van busulfan werd toegediend, in vergelijking met toediening van cyclofosfamide binnen 24 uur.

Controle

Ter vermindering van mogelijk sterke myelosuppressie en het risico van irreversibele beenmergplasie dient het bloedbeeld zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Mutageniteit

In cellen van patiënten die busulfan gebruikten zijn verschillende chromosoomafwijkingen waargenomen.

Carcinogeniteit

Door de International Agency for Research of Cancer (IARC) wordt busulfan op basis van kortdurende studies als potentieel carcinogeen geclassificeerd. De WHO heeft geconcludeerd dat er een causaal verband bestaat tussen blootstelling aan busulfan en kanker.

Uitgebreide epitheliale dysplasie is gemeld na langdurige toediening en sommige veranderingen vertoonden overeenkomst met precancereuze lesies.

Een aantal maligne tumoren is gemeld na busulfan-gebruik.

Er is een toenemend aantal aanwijzingen dat busulfan, evenals andere alkylerende stoffen, leukemie kan veroorzaken. In een gecontroleerde prospectieve studie, waarin gedurende 2 jaar adjuvante therapie met busulfan werd gegeven na chirurgie wegens longkanker, werd bij langetermijnopvolging een verhoogde incidentie van acute leukemie vastgesteld t.o.v. de niet medicamenteus behandelde groep. De incidentie van solide tumoren was niet verhoogd.

Ofschoon acute leukemie waarschijnlijk deel uitmaakt van het natuurlijk beloop van polycytemia vera, verhoogt langdurig gebruik van een alkylerend middel mogelijk de incidentie.

Zeer zorgvuldige afweging moet worden gemaakt bij het gebruik van busulfan voor de behandeling van polycytemia vera en essentiële trombocytomie in relatie tot de carcinogeniteit van het middel. Het gebruik van busulfan voor deze indicaties moet worden vermeden bij jonge of asymptomatische patiënten. Indien het middel voor de behandeling noodzakelijk is, dient het zo kort mogelijk te worden gebruikt.

Oögenese en spermatogenese

Busulfan interfereert met oögenese en spermatogenese. Het kan bij beide geslachten steriliteit veroorzaken. Voorafgaand aan een behandeling met busulfan moeten mannen worden geïnformeerd over de mogelijkheid om sperma op te laten slaan (zie rubriek 4.6 en 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccinaties met levende vaccins worden ontraden bij patiënten met een verlaagde immunocompetentie (zie rubriek 4.4).

Het toxische effect van andere cytotoxische stoffen, zoals melfalan, op de longen kan additief zijn (zie rubriek 4.8).

Bij pediatrische patiënten is voor de gecombineerde kuur van Busulfan-Melfalan (BuMel) gemeld dat de toediening van melfalan minder dan 24 uur na de laatste orale toediening van busulfan, de ontwikkeling van toxiciteiten kan beïnvloeden.

Het toedienen van fenytoïne aan patiënten die een hoge dosis busulfan krijgen, kan leiden tot een vermindering van het myeloablatief effect (zie rubriek 4.4).

Bij de gelijktijdige toediening van itraconazol aan patiënten die hoge doses busulfan krijgen, is de klaring van busulfan ongeveer 20% verminderd met een corresponderende toename in plasma-busulfanwaarden. 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 effect op busulfanklaring.

Bij patiënten die werden behandeld met hoge doses busulfan en cyclofosfamide ('BU – Cy-regime') kwamen veno-occlusieve leverziekte en andere schadelijke effecten gerelateerd aan dit regime minder voor, wanneer de eerste dosis van cyclofosfamide meer dan 24 uur na de laatste dosis van busulfan werd toegediend, in vergelijking met toediening van cyclofosfamide binnen 24 uur.

Het is beschreven dat paracetamol de glutathioneconcentraties in het bloed en de weefsels doet dalen en kan daarom bij gelijktijdig gebruik de klaring van busulfan doen verminderen.

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

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van busulfan bij zwangere vrouwen.

Gedurende de periode dat een van de partners wordt behandeld met Myleran tot een periode van 6 maanden daarna, wordt geadviseerd een adequaat contraceptivum te gebruiken.

Uit dierexperimentele studies is teratogeniciteit en andere reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Op grond van de resultaten uit dierexperimentele studies en het werkingsmechanisme van busulfan wordt het gebruik van busulfan tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester, ontraden. In ieder individueel geval moeten de te verwachten voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de ongeborene.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van busulfan of zijn metabolieten in de moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens de behandeling met Myleran is gecontra-indiceerd.

Vruchtbaarheid

Bij patiënten in de leeftijd vóór de menopauze komen ovariële suppressie en amenorroe met symptomen als van de menopauze veelvuldig voor. Zeer zelden is herstel van de ovariële functie gemeld na voortzetting van de therapie.

Behandeling met een hoge dosis Myleran is geassocieerd met ernstige en aanhoudende disfunctie van de ovaria, waaronder het niet beginnen van de puberteit na toediening aan jonge meisjes en pre-adolescenten.

Er zijn klinische meldingen van steriliteit, azoöspermie en testiculaire atrofie bij mannelijke patiënten die busulfan krijgen.

Dierexperimentele studies met busulfan hebben reproductietoxiciteit, waaronder onvruchtbaarheid van blootgestelde dieren en nakomelingen, aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij mensen is grotendeels onbekend.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De farmacologische eigenschappen van busulfan maken een dergelijk effect niet waarschijnlijk. Bij het adviseren van patiënten, die wegens maligne aandoeningen worden behandeld, dient hun algemene conditie te worden overwogen.

4.8 Bijwerkingen

Voor het bepalen van de frequentie van bijwerkingen voor dit product is er geen recente klinische documentatie. Bijwerkingen kunnen variëren in hun incidentie afhankelijk van de indicatie, de toegepaste dosis en ook wanneer het wordt gegeven in combinatie met andere therapeutische middelen.

De volgende afspraken zijn gebruikt voor de classificatie van de frequentie:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)

soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

zeer zelden ($< 1/10.000$)

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De volgende tabel met bijwerkingen is afkomstig van het gebruik van busulfan, of busulfan in combinatie met andere therapeutische middelen.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Leukemie secundair aan oncologische chemotherapie (zie rubriek 4.4)	vaak
Bloed-lymfestelselaandoeningen en	Dosisgerelateerde beenmerg-depressie, met als gevolg leukopenie en in het bijzonder trombocytopenie	zeer vaak
	Aplastische anemie	zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Bij hoge dosering: Insult (zie rubriek 4.4 en 4.5)	zelden

	Myasthenia gravis	zeer zelden
Oogaandoeningen	Lensaandoeningen en staar (die bilateraal kunnen zijn) en het dunner worden van de cornea (gemeld na beenmergtransplantatie voorafgegaan door een hooggedoseerde busulfan behandeling)**	zelden
Hartaandoeningen	Bij hoge dosering: harttamponnade bij patiënten met thalassemie ***	vaak
Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*	Bij hoge dosering: idiopathisch pneumonie syndroom	zeer vaak
	Interstitiële longziekte na gebruik van een conventionele dosering op lange termijn	vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Bij hoge dosering: misselijkheid, braken, diarree en mondzweren	zeer vaak
	Bij conventionele dosering: misselijkheid, braken, diarree en mondzweren die mogelijk kunnen verbeteren door gebruik van verdeelde doses. Droge mond	zelden
	Tandhypoplasie	niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Bij hoge dosering: hyperbilirubinemie, geelzucht, veno-occlusieve ziekte van de lever (zie 4.4 en rubriek 4.5) en biliaire fibrose met leveratrofie en levernecrose	zeer vaak
	Geelzucht en leverfunctie afwijkend. bij conventionele dosis ***** Biliaire fibrose	zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen*	Alopecia bij hoge dosering, Huidhyperpigmentatie# (zie ook <u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>)	vaak
	Alopecia bij conventionele dosering, huidreacties inclusief urticaria, erythema multiforme, erythema nodosum, niet acute porphyria, , huiduitslag, droogheid en kwetsbare huid met complete anhidrosis, droogheid van het mondslijmvlies en cheilosis,. Een verhoogd stralingsletsel van de huid	zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Syndroom van Sjögren's	zelden
Letzels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Huidletsel t.g.v. bestraling is toegenomen bij patiënten die radiotherapie krijgen kort na een hoge dosis busulfan	zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Bij hoge dosering: bloederige cystitis in combinatie met cyclofosfamide	vaak

Voortplantingsstelsel- borstaandoeningen*	en	Eierstokstoornissen en amenorroe met menopausale symptomen bij premenopausale patiënten bij hoge doseringen; ernstige en voortdurende ovariumuitval, inclusief puberteit falen na behandeling bij jonge meisjes en pre-adolescenten bij hoge doseringen. Mannelijke steriliteit, azoöspermie en testiculaire atrofie bij mannelijke patiënten die busulfan ontvangen.	zeer vaak
		Eierstokstoornissen en amenorroe met menopauzale symptomen bij premenopauzale patiënten bij conventionele dosering.	soms
		Gynaecomastie	zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*		Dysplasie	zelden

* Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Aplastische anemie (soms irreversibel) is zelden gemeld en dan vooral na langdurige conventionele doses en ook na hoge doses busulfan.

Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Pulmonale toxiciteit na hoge of conventionele dosering openbaart zich met niet-specifieke niet-productieve hoest, dyspnoe en hypoxie met bewezen abnormale pulmonale fysiologie. Andere cytotoxische middelen kunnen additieve pulmonale toxiciteit veroorzaken (zie rubriek 4.5). Het is mogelijk dat bij radiotherapie als vervolgh therapie, het door busulfan veroorzaakt subklinisch longletsel vergroot wordt. Indien pulmonale toxiciteit wordt vastgesteld is de prognose slecht, ondanks staken van de toediening van busulfan en er zijn weinig aanwijzingen dat corticosteroiden een gunstig effect hebben.

Idiopatisch pneumoniesyndroom is een niet-infectieuze diffuse pneumonie die gewoonlijk optreedt binnen 3 maanden na hoge doses busulfan gebruik voorafgaande aan allogene of autologe hemopoëtische stamceltransplantatie. Idiopathisch pneumoniesyndroom bestaat uit symptomen van pneumonie met bewezen abnormale pulmonale fysiologie. Diffuse alveolaire hemorrhagie kan in sommige gevallen ook optreden na spoelen van de bronchi. Röntgenonderzoek van de thorax of CT-scans tonen diffuse of niet-specifieke focale infiltraties. Histologisch onderzoek toont interstitiële pneumonitis, diffuse alveolaire beschadiging en soms fibrose.

Interstitiële pneumonitis kan na conventionele dosering optreden en tot pulmonale fibrose leiden. Dit verschijnt gewoonlijk na een aantal jaren durende therapie. Het optreden is gewoonlijk sluipend, maar kan ook acuut zijn. De histologische kenmerken omvatten atypische veranderingen van het epitheel van de alveoli en de bronchi en de aanwezigheid van reuzencellen met grote hyperchromatische kernen. De longpathologie kan worden gecompliceerd door bijkomende infecties. Pulmonale ossificatie en dystrofische calcificatie zijn eveneens gemeld.

Lever- en galaandoeningen

Busulfan wordt in het algemeen bij normale therapeutische doses niet als significant hepatotoxisch beschouwd. Echter, bij retrospectief onderzoek van obductiegegevens van patiënten, die gedurende

tenminste 2 jaar met lage doses busulfan waren behandeld wegens chronische myeloïde leukemie, werden aanwijzingen gevonden voor centrilobulaire sinusoidale fibrose.

De combinatie van busulfan en tioguanine is in verband gebracht met aanzienlijke hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Hyperpigmentatie kan voorkomen, in het bijzonder bij mensen met een donkere teint. Dit is vaak het meest opvallend in de nek, op het bovenlichaam, de tepels, de buik en in de plooien van de handpalmen. Dit kan ook voorkomen als onderdeel van een klinisch syndroom (zie ook Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

In zeer zeldzame gevallen, werd het herstel van de ovariële functie gemeld bij voortzetting van de behandeling

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Klinisch syndroom (zwakte, ernstige vermoeidheid, gebrek aan eetlust, gewichtsverlies, misselijkheid, braken en hyperpigmentatie van de huid), in overeenstemming met bijnierinsufficiëntie (ziekte van Addison) maar zonder biomedisch bewijs van bijniersuppressie, hyperpigmentatie van het slijmvlies (zie ook huid- en onderhuidaandoeningen) werden gezien bij een paar patiënten na verlengde busulfantherapie. Het syndroom verdwijnt soms na het staken van de behandeling.

Veel histologische en cytologische veranderingen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met busulfan, inclusief wijdverspreide dysplasie die invloed heeft op cerviale uterus, bronchiaal en ander epitheel. De meeste meldingen zijn gerelateerd aan langdurige behandeling, maar voorbijgaande epitheelafwijkingen zijn waargenomen na kortdurende behandeling met hoge doses.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb op www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen

De acute dosisbeperkende toxiciteit bij de mens is beenmergdepressie (zie rubriek 4.8).

Behandeling

Er is geen antidotum bekend.

Een succesvolle dialyse van busulfan is gemeld bij de behandeling van overdosering.

Gedurende een periode van hematologische toxiciteit dienen de geëigende ondersteunende maatregelen te worden genomen.

Omdat busulfan gemetaboliseerd wordt via conjugatie met glutathion kan toediening van glutathion worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alkylsulfonaten, ATC-code: L01AB01

Werkingsmechanisme

Busulfan (1,4-butaandioldimethaansulfonaat) is een bifunctioneel alkylarend middel. Men veronderstelt dat de binding aan DNA een rol speelt bij het werkingsmechanisme aangezien di-guanil derivaten zijn geïsoleerd.

Bij patiënten met chronische myeloïde leukemie wordt de basis voor het selectieve effect van busulfan op de granulocytopoïese niet volledig begrepen. Hoewel Myleran niet curatief is, vermindert het zeer effectief het totale aantal granulocyten, waardoor de symptomen van de aandoening worden verlicht. Van Myleran is aangetoond dat het, wat betreft overlevingstijd en in stand houden van het hemoglobinenivo, beter is dan bestraling van de milt en even effectief wat betreft de controle van grootte van de milt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Het kan 2 uur duren voordat busulfan in het plasma wordt gedetecteerd. De biologische beschikbaarheid van oraal toegediend busulfan laat een grote interindividuele variatie zien en varieert van 47% tot 103% (gemiddeld 80%) bij volwassenen. De oppervlakte onder de curve (AUC) en de piekplasmaconcentraties (C_{max}) van busulfan zijn dosisafhankelijk. Na gebruik van een enkelvoudige 2 mg orale busulfan dosis, zijn de AUC en C_{max} van busulfan respectievelijk 125 ± 17 ng.uur/ml en 28 ± 5 ng/ml.

Behandeling met hoge dosering

Na orale toediening van een hoge dosis busulfan (1 mg/kg iedere 6 uur gedurende 4 dagen), zijn de AUC en C_{max} bij volwassenen zeer variabel, maar zijn gemeld als 8.260 ng.uur/ml (range 2.484 tot 21.090) en respectievelijk 1.047 ng/ml (spreiding 295 tot 2.558) bij meting door middel van HPLC en respectievelijk 6.135 ng.uur/ml (spreiding 3.978 tot 12.304) en 1.980 ng/ml (range 894 tot 3.800) bij gaschromatografische bepaling).

Distributie

Busulfan heeft een distributievolume van $0,64 \pm 0,12$ l/kg bij volwassenen.

Het blijkt dat busulfan, in hoge doses gegeven, doordringt in de cerebrospinale vloeistof, in concentraties die vergelijkbaar zijn met die in plasma. De gemiddelde verhouding van de concentratie in de cerebrospinale vloeistof tot die in plasma is 1,3:1.

De verhouding van de concentraties in speeksel en in plasma is 1,1:1.

De mate van reversibele binding van busulfan aan plasma-eiwitten varieert van onbetekenend tot ongeveer 55%. Voor de mate van irreversibele binding aan bloedcellen en plasma-eiwitten worden waarden van respectievelijk 47 en 32% opgegeven.

Biotransformatie

Het busulfanmetabolisme omvat een reactie met glutathion, die plaatsvindt in de lever en die wordt gemedieerd door glutathion-S-transferase.

In de urine van patiënten, die met een hoge dosis busulfan zijn behandeld, zijn de volgende metabolieten gevonden: 3-hydroxysulfolaan, tetrahydrothiofeen-1-oxide en sulfolaan.

Eliminatie

Busulfan heeft een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van tussen 2,3 en 2,8 uur. Volwassen patiënten hebben een busulfanklaring van 2,4 tot 2,6 ml/min/kg. De halfwaardetijd lijkt korter te worden na herhaalde dosering, wat suggereert dat busulfan zijn eigen metabolisme mogelijk verhoogt.

Slechts weinig (1-2%) busulfan wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Speciale patiëntenpopulaties

Kinderen

Gegevens uit diverse studies waarin de farmacokinetiek van busulfan bij kinderen werd onderzocht, hebben aangetoond dat kinderen een significant hogere busulfanklaring hebben en als gevolg hiervan een lagere AUC en C_{max} . Het verschil in AUC en C_{max} is het meest uitgesproken bij jonge kinderen (< 3 jaar). Er wordt voorgesteld dat het mogelijk meer toereikend is om kinderen te doseren volgens lichaamsoppervlakte in plaats van het lichaamsgewicht. Gegevens uit de wetenschappelijke literatuur tonen aan dat bij 27 kinderen (leeftijd 1,9 - 13,8 jaar), die een dosis van 37,5 mg/m² iedere 6 uur gedurende 4 dagen ontvingen (totale cumulatieve dosis 600 mg/m²), AUC en C_{max} waarden hadden die overeenkomstig waren met die van volwassenen die 1 mg/kg iedere 6 uur gedurende 4 dagen ontvingen.

Voor de biologische beschikbaarheid van oraal busulfan is verschil gemeld tussen volwassenen en kinderen. Kinderen hebben een grotere variabele biologische beschikbaarheid (22% - 120%) dan volwassenen (47% - 103%).

Voor het distributievolume van busulfan is ook gemeld dat dit verschillend is bij kinderen vergeleken met volwassenen. Wetenschappelijke literatuur toonde dat het distributievolume bij kinderen groter is en gewoonlijk wordt een gemiddeld distributievolume van > 1 l/kg (range 0,28 tot 3,53) gedocumenteerd.

De eliminatiehalfwaardetijd gerapporteerd bij kinderen is niet significant verschillend met de eliminatiehalfwaardetijd bij volwassenen.

Wanneer busulfan wordt toegediend in een dosering van 1 mg/kg iedere 6 uur gedurende 4 dagen, is de CSF:plasma ratio 1,0:1. Echter, wanneer toegediend als een dosering van 37,5 mg/m² iedere 6 uur gedurende 4 dagen, is de ratio 1,4:1.

Overgewicht

Van overgewicht is gemeld dat het de busulfanklaring beïnvloedt. Hoewel een studie aangeeft dat klaring (CL/F) niet correleerde met body mass index (BMI) laat een andere studie zien dat CL/F was verhoogd bij overgewicht. In deze laatste studie hadden individuen met overgewicht (BMI 27-35 kg/m²) en individuen met ernstige overgewicht (BMI > 35 kg/m²) 17% en 32% hogere absolute CL/F versus individuen met normaal BMI (BMI 18-27 kg/m²). De auteurs vonden dat busulfan CL/F uitgedrukt relatief tot Body Surface Area (BSA) of bijgesteld ideaal lichaamsgewicht (AIBW gedefinieerd als ideaal lichaamsgewicht plus 25% van het verschil tussen feitelijke en ideaal lichaamsgewicht) gelijk waren bij normale patiënten en patiënten met overgewicht. Dosering gebaseerd op BSA of AIBW moet worden overwogen maar is niet vereist bij overgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteit en carcinogeniteit

Zoals ook bij andere cytotoxische stoffen is busulfan in *in vitro* en *in vivo* studies genotoxisch gebleken. Aan de hand van de genotoxische eigenschappen wordt verwacht dat busulfan ook carcinogeen is.

Teratogeniteit en reproductietoxiciteit

Dierexperimentele studies uitgevoerd met muizen, ratten en konijnen waarbij busulfan werd toegediend tijdens de organogenese resulteerde in sterfte, groeivertraging en foetale afwijkingen (aan ovaria, testes, thymus, skelet, lever en galblaas) en onvruchtbaarheid van de nakomelingen.

Vruchtbaarheid

Dierexperimentele studies uitgevoerd bij een groot aantal diersoorten resulteerde in morfologische veranderingen van de geslachtsorganen en een schadelijk effect op de spermatogenese. Busulfan toegediend aan vrouwelijke muizen induceerde een verminderde vruchtbaarheid via oöcytdepletie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

watervrij lactose
voorgegelatineerd zetmeel
magnesiumstearaat E 470B

Tabletomhulling

hypromellose E464
titaniumdioxide E171
triacetine E1518

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 100 tabletten in geelbruin glazen flesje met een kindveilige sluiting.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Personen die beroepshalve met Myleran tabletten werken, dienen de geldende richtlijnen voor het werken met cytotoxische stoffen te volgen.

Er zijn geen risico's verbonden aan het werken met de intacte tabletten. De tabletten dienen niet te worden gebroken.

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

Myleran 2 mg filmomhulde tabletten RVG 00262

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 april 1968

Datum van laatste verlenging: 3 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft opmaak: 24 november 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).