

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MYLERAN 2 mg Compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene:

*Principio attivo:* busulfano 2 mg

*Eccipiente con effetti noti:* Lattosio anidro

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:

Leucemia mieloide cronica.

Policitemia vera.

Mielofibrosi.

Trombocitemia essenziale.

Popolazione pediatrica:

La leucemia mielocitica cronica è rara nei pazienti di età pediatrica.

Il busulfano può essere usato per trattare la malattia del cromosoma Philadelphia positivo (Ph' positivo), ma la variante giovanile Ph' negativo risponde scarsamente.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse di MYLERAN sono generalmente somministrate a cicli o in modo continuativo. La dose deve essere adattata al singolo paziente sotto stretto controllo clinico ed ematologico. Se il paziente richiede una dose giornaliera media inferiore al contenuto disponibile delle compresse di MYLERAN, tale dose può essere ottenuta introducendo uno o più giorni senza MYLERAN nell'ambito del periodo di terapia. Le compresse non devono essere suddivise (vedere paragrafo 6.6).

Posologia

Per ulteriori dettagli sugli schemi di trattamento si deve consultare la relativa letteratura.

#### Leucemia mieloide cronica

Induzione negli adulti

Il trattamento in genere viene iniziato non appena la malattia sia stata diagnosticata.

Il dosaggio per l'induzione della remissione è di 0,06 mg/kg/die con una dose iniziale massima giornaliera di 4 mg/die somministrabili in dose singola.

Esiste una variabilità individuale alla risposta a MYLERAN e in una piccola percentuale di pazienti, il midollo osseo può essere estremamente sensibile (vedere paragrafo 4.4).

La conta ematica deve essere monitorata almeno settimanalmente durante la fase di induzione e può essere utile adoperare un grafico semilogaritmico come tracciato delle conte.

La dose può essere aumentata solo se la risposta è inadeguata dopo tre settimane di terapia.

Il trattamento deve essere continuato fino a che la conta totale dei leucociti si sia abbassata tra  $15$  e  $25 \times 10^9/L$  (tipicamente tra 12 e 20 settimane). Il trattamento può essere allora interrotto; a seguito dell'interruzione può comparire un ulteriore calo nella conta dei leucociti nel corso delle successive

due settimane. Successivamente o nei casi in cui il numero delle piastrine si abbassi al di sotto di  $100 \times 10^9/L$ , la continuazione del trattamento con la dose della prima fase della terapia, è associata ad un rischio significativo di aplasia midollare prolungata e possibilmente irreversibile

#### Mantenimento negli adulti

Il controllo della leucemia può essere raggiunto per lunghi periodi senza ulteriori trattamenti con MYLERAN; ulteriori cicli di terapia vengono in genere somministrati quando la conta dei leucociti sale a  $50 \times 10^9/L$ , o se ricompare la sintomatologia.

Alcuni clinici preferiscono somministrare una terapia di mantenimento continua. Il trattamento continuativo è più pratico quando la durata delle remissioni, senza trattamento di mantenimento, è breve.

Lo scopo è quello di mantenere la conta dei leucociti a  $10-15 \times 10^9/L$  e la conta ematica deve essere effettuata almeno ogni quattro settimane. Il dosaggio di mantenimento usuale è in media 0,5-2 mg/die, ma può essere inferiore in base alle esigenze del singolo paziente. Se un paziente richiede una dose giornaliera media inferiore al contenuto di una compressa, tale dose di mantenimento può essere ottenuta introducendo uno o più giorni senza MYLERAN nell'ambito del periodo di terapia.

NOTA: le dosi di MYLERAN devono essere ridotte in caso di somministrazione in associazione ad altri agenti citotossici (vedere paragrafi 4.8 e 4.5).

#### Policitemia vera

La dose usuale è di 4-6 mg/die, proseguita per 4-6 settimane, con attento monitoraggio della conta ematica, particolarmente della conta delle piastrine.

In caso di ricadute si somministrano ulteriori cicli di terapia; in alternativa, può essere somministrata una terapia di mantenimento che impieghi un dosaggio pari a circa la metà della dose di induzione.

Se la policitemia viene trattata primariamente con la flebotomia, possono essere somministrati brevi cicli di terapia con MYLERAN unicamente per controllare la conta delle piastrine.

#### Mielofibrosi

La dose iniziale usuale è di 2-4 mg/die.

A causa dell'estrema sensibilità del midollo in questa patologia, è necessario un controllo ematologico molto attento.

#### Trombocitemia essenziale

La dose usuale è di 2-4 mg/die.

Il trattamento deve essere interrotto se la conta totale dei leucociti scende al di sotto di  $5 \times 10^9/L$  o la conta delle piastrine scende al di sotto di  $500 \times 10^9/L$ .

#### Popolazioni speciali

##### Pazienti obesi

La posologia nei pazienti obesi deve essere considerata basandosi sulla superficie corporea o aggiustandola in base al peso corporeo ideale (vedere paragrafo 5.2).

##### Pazienti con compromissione renale

Non sono stati condotti studi su pazienti con danno renale. Poiché il busulfano è moderatamente escreto nelle urine si raccomanda cautela.

##### Pazienti con compromissione epatica

MYLERAN non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Poiché il busulfano è maggiormente metabolizzato attraverso il fegato, si deve usare cautela quando il busulfano è usato nei pazienti con una compromissione epatica pre-esistente, specialmente in quelli con una grave compromissione epatica.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

MYLERAN non deve essere usato nei pazienti la cui malattia si sia dimostrata resistente al busulfano.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

MYLERAN è un agente citotossico attivo da usare solo sotto il controllo di medici esperti nella somministrazione di tali farmaci.

L'immunizzazione effettuata con vaccino derivante da organismo vivo può potenzialmente causare infezione in pazienti immunocompromessi. Pertanto, l'immunizzazione con vaccini derivanti da organismi vivi non è raccomandata.

Il trattamento con MYLERAN deve essere sospeso se si sviluppa tossicità polmonare (vedere paragrafo 4.8).

MYLERAN non deve essere in genere somministrato a pazienti in trattamento radioterapico o subito dopo questo.

MYLERAN non deve essere somministrato a pazienti da poco sottoposti a trattamenti con agenti citotossici.

MYLERAN è inefficace una volta che sia comparsa trasformazione blastica.

Se è richiesta anestesia in pazienti con possibile tossicità polmonare, la concentrazione dell'ossigeno inspirato deve essere tenuta al più basso livello tollerato possibile e particolare attenzione deve essere prestata all'assistenza respiratoria post-chirurgica.

Non di rado i pazienti con leucemia mieloide cronica presentano iperuricemia e/o iperuricosuria che devono essere risolte prima di iniziare la terapia con MYLERAN.

Durante il trattamento, l'iperuricemia ed il rischio di nefropatia uratica acuta devono essere prevenuti con profilassi adeguata, inclusa una adeguata idratazione e l'uso di allopurinolo.

##### Trattamento con dosi convenzionali

I pazienti che sono simultaneamente trattati con la dose convenzionale di busulfan e itraconazolo o metronidazolo devono essere monitorati da vicino per verificare l'esistenza di tossicità da busulfan. In presenza dell'uso concomitante di questi agenti con busulfan, si raccomandano conte ematiche settimanali (si veda la sezione 4.5).

##### Trattamento con alte dosi

Se viene prescritta una dose elevata di MYLERAN si deve somministrare ai pazienti una terapia anticonvulsiva profilattica, preferibilmente utilizzando una benzodiazepina piuttosto che fenitoina (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

E' stato riportato come la somministrazione concomitante di itraconazolo o metronidazolo con alte dosi di busulfano, sia associata ad un aumentato rischio di tossicità da busulfano (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di metronidazolo con alte dosi di busulfano non è raccomandata. La somministrazione concomitante di itraconazolo con alte dosi di busulfano deve essere valutata dal medico e si deve basare sulla valutazione del rischio/beneficio.

La malattia epatica veno-occlusiva è un'importante complicazione che può manifestarsi durante il trattamento con busulfan. I pazienti che hanno ricevuto precedentemente radioterapia, tre o più cicli di chemioterapia o un trapianto di cellule progenitrici possono essere esposti a un più elevato rischio (vedere paragrafo 4.8).

La riduzione dell'incidenza della malattia epatica veno-occlusiva e di altri effetti tossici correlati al regime terapeutico è stata osservata in pazienti trattati con MYLERAN ad alte dosi e ciclofosfamide quando la prima dose di ciclofosfamide era stata ritardata per più di 24 ore dall'ultima dose di busulfano.

##### Tossicità polmonare

È stata riscontrata tossicità polmonare a seguito di somministrazioni di dosi convenzionali o più elevate (vedere paragrafo 4.8).

Altri agenti citotossici possono causare tossicità polmonare additiva.

E' possibile che la successiva radioterapia possa aumentare il danno polmonare subclinico causato da MYLERAN. Una volta che la tossicità polmonare si sia stabilita, la prognosi è sfavorevole, malgrado la sospensione di MYLERAN, e vi è scarsa evidenza dell'utilità dei cortisonici.

La sindrome polmonare idiopatica è una polmonite diffusa non-infettiva che in genere si presenta entro tre mesi di condizionamento ad alte dosi di busulfano prima di un trapianto emopoietico

allogenico o autologo. Può anche essere rilevata, in alcuni casi, emorragia alveolare diffusa in seguito a lavaggio bronchiale. Radiografie del torace o scansioni tomografiche mostrano infiltrati focali diffusi o non-specifici e la biopsia mostra polmonite interstiziale e danno alveolare diffuso e a volte fibrosi.

La polmonite interstiziale si può presentare a seguito dell'impiego di dosi convenzionali e può portare a fibrosi polmonare. Ciò in genere accade in seguito a trattamento prolungato per un certo numero di anni. L'insorgenza è generalmente insidiosa, ma può essere anche acuta.

I reperti istologici includono modifiche atipiche dell'epitelio alveolare e bronchiolare e la presenza di cellule giganti con ampi nuclei ipercromatici. La patologia polmonare può essere complicata da sovrainfezioni. Sono state riferite anche ossificazioni polmonari e calcificazioni distrofiche.

#### Tossicità epatica

MYLERAN alle normali dosi terapeutiche non è in genere considerato epatotossico in modo significativo.

Comunque un'analisi retrospettiva dei referti autoptici di pazienti trattati con basse dosi di MYLERAN per almeno due anni per leucemia mieloide cronica, ha evidenziato una fibrosi sinusoidale centro lobulare (vedere paragrafo 4.8).

#### Tossicità cutanea

Nei pazienti sottoposti a radioterapia immediatamente dopo la somministrazione di alte dosi busulfano è stato osservato un aumento di ferite alla pelle dovute alle radiazioni (vedere paragrafo 4.8).

#### Displasie

In pazienti trattati con MYLERAN sono state osservate diverse modifiche istologiche e citologiche, comprendenti displasia diffusa a carico dell'epitelio del collo dell'utero, bronchiale e di altri epiteli. La maggior parte dei casi sono relativi a trattamenti a lungo termine, ma sono state osservate anomalie epiteliali transitorie a seguito di trattamenti a breve termine ad alte dosi (vedere paragrafo 4.8).

#### Monitoraggio

Per evitare la possibilità di eccessiva mielosoppressione ed il rischio di aplasia midollare irreversibile si deve porre estrema attenzione nel controllo ematologico del paziente nel corso del trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare in quei casi che presentino conte piastriniche iniziali basse o comunque tendenti a diminuire durante il trattamento; la somministrazione deve essere immediatamente sospesa quando si osservino abbassamenti bruschi delle conte piastriniche o se si manifesta porpora, dato che le conte seguitano ad abbassarsi per qualche tempo anche dopo la sospensione della terapia.

#### Mutagenesi

Aberrazioni cromosomiche di vario tipo sono state osservate nelle cellule di pazienti in terapia con busulfano.

#### Cancerogenesi

MYLERAN, sulla base di test a breve termine, è stato classificato come potenzialmente cancerogeno dallo IARC.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha concluso che esiste una relazione causale tra l'esposizione a MYLERAN e il cancro.

Nei pazienti trattati a lungo termine con MYLERAN è stata osservata displasia epiteliale diffusa, che in alcuni casi appariva come lesione precancerosa.

Nei pazienti in trattamento con MYLERAN sono stati riportati diversi tumori maligni.

Vi è una sempre maggiore evidenza che MYLERAN, in comune con altri agenti alchilanti, sia leucemogeno. In uno studio prospettico controllato, nel quale era stato somministrato un trattamento di due anni con MYLERAN come adiuvante alla chirurgia per tumore polmonare, i successivi controlli a lungo termine hanno mostrato una aumentata incidenza di leucemia acuta in confronto con il gruppo trattato con placebo. L'incidenza di tumori solidi non era aumentata.

Sebbene la leucemia acuta sia probabilmente parte della storia naturale della policitemia vera, la terapia prolungata con agenti alchilanti ne può aumentare l'incidenza.

Deve essere prestata particolare attenzione all'uso di MYLERAN nel trattamento della policitemia vera e della trombocitemia essenziale a causa del potenziale cancerogeno del farmaco (vedere paragrafo 5.3). L'impiego di MYLERAN in tali indicazioni deve essere evitato nei pazienti più giovani od asintomatici. Se il farmaco viene ritenuto necessario, i cicli di trattamento devono essere più brevi possibile.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

MYLERAN contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **Ovogenesi e spermatogenesi**

Busulfan interferisce con l'ovogenesi e la spermatogenesi. Può causare sterilità in entrambi i sessi. Gli uomini trattati con busulfan devono essere informati in merito all'opportunità di conservare il proprio sperma prima del trattamento (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Le vaccinazioni con vaccini derivanti da organismi vivi non sono raccomandate nei soggetti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

L'effetto di altri citotossici che causano tossicità polmonare può essere additivo (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione di fenitoina a pazienti ai quali viene somministrato MYLERAN ad alte dosi può dar luogo ad una riduzione dell'effetto mieloablativo.

E' stato osservato in pazienti trattati con alte dosi di busulfano che la somministrazione concomitante di itraconazolo diminuisce la clearance di busulfano del 20% circa con corrispondenti aumenti dei livelli plasmatici di busulfano. In combinazione con metronidazolo (1 200 mg somministrati in dosi da 400 mg tre volte al giorno) i valori di busulfano sono aumentati dell'80 % circa (si veda la sezione 4.4). Fluconazolo non ha effetti sulla clearance di busulfano. E' stato riportato di conseguenza che alte dosi di busulfano in combinazione con itraconazolo o metronidazolo sono associate con un aumentato rischio di tossicità da busulfano (vedere paragrafo 4.4).

La riduzione dell'incidenza della malattia epatica veno-occlusiva e di altri effetti tossici correlati al regime terapeutico è stata osservata in pazienti trattati con MYLERAN ad alte dosi e ciclofosfamide se la prima dose di ciclofosfamide era stata ritardata per più di 24 ore dalla ultima dose di busulfano.

E' stato riportato che il paracetamolo abbassa i livelli di glutadione nel sangue e nei tessuti, e pertanto potrebbe ridurre la clearance del busulfano usati in combinazione.

Nella popolazione pediatrica, per il regime BuMel, è stato riportato che la somministrazione di melfalan prima di 24 ore dall'ultima somministrazione orale di busulfan, può influenzare lo sviluppo di tossicità.

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

#### *Fertilità*

MYLERAN può provocare la soppressione della funzione ovarica e amenorrea nelle donne e soppressione della spermatogenesi negli uomini. Può causare sterilità in entrambi i sessi. Nelle donne busulfan può causare insufficienza ovarica grave e persistente, incluso il mancato raggiungimento della pubertà dopo la somministrazione a ragazze giovani e a pre-adolescenti a dosi elevate. Può anche causare infertilità maschile, azoospermia e atrofia testicolare nei pazienti di sesso maschile che ricevono busulfan (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

#### *Gravidanza*

Come nel caso di tutti gli altri trattamenti chemioterapici citotossici, adeguate precauzioni contraccettive devono essere impiegate quando ad uno dei partner venga somministrato MYLERAN.

L'uso di MYLERAN deve essere evitato, ove possibile, durante la gravidanza, particolarmente durante il primo trimestre. In ciascun caso individuale il beneficio atteso per la madre deve essere bilanciato con il rischio potenziale per il feto.

Sono stati riportati alcuni casi di anomalie congenite, non necessariamente attribuibili al busulfano, e l'esposizione nel terzo trimestre può essere associata ad insufficiente sviluppo intrauterino. Tuttavia sono stati riportati molti casi di nati apparentemente normali dopo l'esposizione in utero a MYLERAN, anche durante il primo trimestre.

Studi nell'animale in trattamento con busulfano hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è in gran parte sconosciuto.

#### Allattamento

Non è noto se MYLERAN o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno umano.

Le madri in trattamento con MYLERAN non devono allattare al seno i neonati.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non esistono dati sugli effetti di busulfano sulla capacità di guidare e di operare su macchinari.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Non esiste una documentazione clinica recente che possa essere usata per determinare la frequenza degli effetti indesiderati di questo farmaco. Gli effetti indesiderati possono variare nella loro incidenza a seconda della dose ricevuta ed anche se somministrati in associazione con altri farmaci.

La seguente convenzione è stata impiegata per la classificazione della frequenza: molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto rari ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nella seguente tabella, le reazioni avverse possono aver avuto origine in seguito all'uso di busulfano da solo o in combinazione con altri agenti terapeutici. Non sono disponibili dati che possano essere utilizzati per determinare se le reazioni avverse siano originate dall'uso di busulfano da solo o in combinazione con altri agenti terapeutici.

| Classificazione per sistemi e organi                                | Frequenza    | Effetti indesiderati  |
|---|--------------|---|
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | Comuni       | Leucemia secondaria dovuta chemioterapia oncologica (vedere paragrafo 4.4).             |
| Patologie del sistema emolinfopoietico* <sup>1</sup>                | Molto comuni | insufficienza midollare dose-correlata (leucopenia e trombocitopenia)                   |
|   | Rari         | Anemia aplastica.   |
| Patologie del sistema nervoso                                       | Rari         | Ad alte dosi: crisi convulsiva (vedere paragrafi 4.4. e 4.5).                           |
|   | Molto rari   | miastenia grave   |
| Patologie dell'occhio* <sup>2</sup>                                 | Rari         | disturbi del cristallino e cataratta, (anche bilaterale); assottigliamento della cornea |
| Patologie cardiache   | Comuni       | Ad alte dosi: tamponamento cardiaco in pazienti con talassemia.                         |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche* <sup>3</sup>     | Molto comuni | ad alte dosi: sindrome polmonare idiopatica   |
|   | Comuni       | Malattia polmonare interstiziale  |

|  |              |   |
|--|--------------|---|
|  |              | a seguito di impiego a lungo termine a dosi convenzionali.  |
| Patologie gastrointestinali <sup>4</sup>                                 | Molto comuni | ad alte dosi: nausea, vomito, diarrea e ulcerazioni orali.  |
|  | Rari         | A dosi convenzionali: nausea, vomito, diarrea e ulcerazioni orali e bocca secca   |
|  | Non nota     | Ipoplasia dentaria  |
| Patologie epatobiliari   | Molto comuni | Ad alte dosi: iperbilirubinemia, ittero, malattia epatica veno-occlusiva (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) e fibrosi biliare con atrofia epatica e necrosi epatica.  |
|  | Rari         | ittero e funzione epatica anomala, a dosi convenzionali. Fibrosi biliare  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo * <sup>5</sup>           | Comuni       | alopecia ad alte dosi.<br>Iperpigmentazione   |
|  | Rari         | alopecia a dosi convenzionali, reazioni cutanee che comprendono orticaria, eritema multiforme, eritema nodoso, porfiria non-acuta, rash, secchezza e fragilità della cute con completa anidrosi, scheilosi. |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Rari         | sindrome di Sjogren   |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura                  | Rari         | La lesione cutanea da radiazione è aumentata nei pazienti che ricevono radioterapia subito dopo una dose elevata di busulfan  |
| Patologie renali e urinarie  | Comuni       | Ad alte dosi: cistite emorragica in associazione con ciclofosfamide.  |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella* <sup>6</sup>      | Molto comuni | Ad alte dosi: disturbi ovarici ed amenorrea, grave e persistente insufficienza ovarica, con mancanza di sviluppo puberale. Infertilità maschile, azoospermia e atrofia testicolare.                         |
|  | Non comuni   | A dosi convenzionali: disturbi ovarici, amenorrea.  |
|  | Molto rari   | ginecomastia  |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Rari         | Displasia (vedere paragrafo 4.4).   |

\* Descrizione di reazioni avverse selezionate

<sup>1</sup> Anemia aplastica (a volte irreversibile), è stata riportata raramente, tipicamente a seguito di dosi convenzionali a lungo termine ed anche ad alte dosi di MYLERAN.

<sup>2</sup> L'assottigliamento della cornea è stato riportato dopo trapianto di midollo preceduto da trattamento con alte dosi di busulfano.

<sup>3</sup> Tossicità polmonare in seguito al trattamento con dosi sia alte che convenzionali tipicamente si presenta con tosse non-specifica e non-produttiva, dispnea e ipossia con evidenze di fisiologia polmonare anomala (vedere paragrafo 4.4).

<sup>4</sup> Gli effetti gastrointestinali possono per quanto possibile essere risolvibili somministrando in maniera frazionata la dose giornaliera.

<sup>5</sup> L'iperpigmentazione si manifesta particolarmente nei pazienti di carnagione scura. Spesso è più evidente su collo, parte superiore del tronco, capezzoli, addome e pliche palmari. Si può anche manifestare come parte di una sindrome clinica (vedere Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione).

<sup>6</sup> Studi nell'animale in trattamento con busulfano hanno mostrato tossicità riproduttiva osservata in alcuni casi a seguito di terapia prolungata con busulfano (vedere paragrafo 5.3). La sindrome si è a volte risolta quando il busulfano è stato sospeso. In casi molto rari, a seguito della prosecuzione del trattamento è stato riferito il recupero della funzione ovarica.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

##### Sintomi e segni

La tossicità acuta dose-limitante di MYLERAN nell'uomo è costituita dalla mielosoppressione. Il principale effetto dovuto a sovradosaggio cronico è la depressione midollare e la pancitopenia.

##### Trattamento

Non sono noti antidoti. Nel trattamento del sovradosaggio dovrebbe essere presa in considerazione la dialisi, in quanto vi è stato un caso in cui la dialisi del busulfano ha avuto successo.

Un appropriato trattamento di supporto deve essere fornito durante il periodo di tossicità ematologica. Poiché busulfan viene metabolizzato mediante la coniugazione con glutazione, può essere presa in considerazione la somministrazione di glutazione.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sostanze alchilanti – alchilsulfonati.

Codice ATC: L01AB01

##### **Meccanismo di azione**

Il busulfano (1,4-butanediolo dimetansulfonato) è un agente alchilante bifunzionale.

Si ritiene che il legame con il DNA rivesta un ruolo nel meccanismo di azione, sono stati isolati derivati di-guanili, ma non è stato dimostrato in modo definitivo un legame crociato tra i filamenti.

Esso si è dimostrato superiore all'irraggiamento splenico in termini di tempi di sopravvivenza, riduzione del volume splenico e nel mantenimento dei livelli di emoglobina.

Non è ancora completamente nota la base dell'effetto unicamente selettivo di busulfano sulla granulocitopoiesi. Sebbene non curativo, MYLERAN è molto efficace nel ridurre la massa

granulocitica totale, migliorando i sintomi della malattia e lo stato clinico del paziente. Tuttavia non ha più effetto una volta che sia avvenuta la trasformazione blastica.

MYLERAN si è mostrato superiore all'irradiamento splenico considerando i tempi di sopravvivenza ed il mantenimento dei livelli di emoglobina ed è efficace nel controllo delle dimensioni della milza.

MYLERAN è inoltre efficace nel produrre una prolungata remissione nei casi di policitemia vera e quando sia presente una marcata trombocitosi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La biodisponibilità di busulfano somministrato per via orale mostra un'ampia variabilità intraindividuale, compresa nell'adulto tra il 47% e il 103% (media 80%).

L'area sotto la curva (AUC) e le concentrazioni plasmatiche al picco (C<sub>max</sub>) di busulfano si sono dimostrate dose dipendenti in modo lineare. A seguito di una somministrazione di una dose orale singola di 2 mg di busulfano, la AUC e C<sub>max</sub> di busulfano sono state 125±17 nanogrammi per ora/ml e 28±5 nanogrammi/ml rispettivamente. È stato riportato un tempo di latenza fino a 2 ore tra la somministrazione di busulfano e la rilevazione nel plasma.

### Trattamento ad alte dosi

Il dosaggio del farmaco è stato esaminato usando la gascromatografia liquida con rilevamento della cattura degli elettroni, o con la cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC).

A seguito della somministrazione orale di alte dosi di busulfano (1 mg/kg ogni 6 ore per 4 giorni), la AUC e la C<sub>max</sub> negli adulti sono molto variabili ma sono stati riportati valori di 8.260 nanogrammi per ora/ml (range da 2.484 a 21.090) e 1.047 nanogrammi/ml (range da 295 a 2.558) rispettivamente se rilevati con HPLC e 6.135 nanogrammi per ora/ml (range da 3.978 a 12.304) e 1.980 nanogrammi/ml (range da 894 a 3.800) rispettivamente utilizzando la gas cromatografia.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione negli adulti riportato per busulfano è di 0,64±0,12 L/kg.

Busulfano somministrato ad alte dosi ha mostrato di passare nel liquido cerebro-spinale (liquor) in concentrazioni confrontabili a quelle ritrovate nel plasma, con un rapporto medio liquor:plasma di 1.3:1. La distribuzione saliva:plasma di busulfano è stata 1.1:1.

Il livello di busulfano legato reversibilmente alle proteine plasmatiche è stato riportato, in modo variabile, da non significativo a circa il 55%. Il legame irreversibile del farmaco alle cellule ematiche ed alle proteine plasmatiche è stato riportato rispettivamente del 47% e del 32%.

### Biotrasformazione

Il metabolismo di busulfano implica una reazione con glutatione, che si verifica attraverso il fegato ed è mediata dalla glutatione-S-transferasi.

3-idrossisulfolano, tetraidrotiofene 1-ossido e sulfolano sono stati identificati come metaboliti urinari di busulfano, in pazienti trattati con alte dosi di busulfano.

### Eliminazione

Busulfano ha una emivita media di eliminazione tra 2.3 e 2.8 ore. I pazienti adulti hanno dimostrato una clearance di busulfano variabile da 2.4 a 2.6 ml/min/kg. È stato osservato che l'emivita di eliminazione di busulfano diminuisce in seguito a dosaggi ripetuti suggerendo che busulfano potenzialmente aumenti il suo proprio metabolismo.

Una scarsa quantità di busulfano (1-2%) è escreta immodificata nelle urine.

### *Popolazioni particolari di pazienti*

#### Popolazione pediatrica

La biodisponibilità di busulfano per via orale mostra un'ampia variabilità intra-individuale con un range nella popolazione pediatrica dal 22% al 120% (media 68%).

È stato riportato che la clearance plasmatica nella popolazione pediatrica è da 2 a 4 volte più elevata rispetto agli adulti in seguito alla somministrazione di 1 mg/kg ogni 6 ore per 4 giorni. I valori di AUC e C<sub>max</sub> che si presentano in seguito a somministrazione nella popolazione pediatrica in base alla posologia per superficie corporea sono simili a quelli osservati negli adulti. L'area sotto la curva è

stata la metà di quella degli adulti nei bambini al di sotto di 15 anni di età e ¼ di quella degli adulti nei bambini al di sotto dei 3 anni di età.

Il volume di distribuzione nella popolazione pediatrica riportato per busulfano è di  $1,15 \pm 0,52$  L/kg. Quando busulfano è somministrato alla dose di 1 mg/kg ogni 6 ore per 4 giorni, il rapporto CSF:plasma è stato 1.02:1. Tuttavia quando somministrato alla dose di 37,5 mg/m<sup>2</sup> ogni 6 ore per 4 giorni il rapporto è stato di 1.39:1.

#### Pazienti obesi

E' stato riportato che l'obesità aumenti la clearance del busulfano (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Cancerogenesi, Mutagenesi

Il busulfano si è mostrato essere mutagenico in vari sistemi sperimentali, compresi batteri (test di Ames su Salmonella), funghi, Drosophila e culture di cellule di linfoma di topo.

Studi citogenetici *in vivo* su roditori hanno mostrato, dopo trattamento con busulfano, una aumentata incidenza di aberrazioni cromosomiche sia in cellule germinali che in cellule somatiche.

Le evidenze dagli studi preclinici sono insufficienti per determinare se il busulfano sia potenzialmente cancerogeno (vedere paragrafo 4.4).

#### Tossicologia riproduttiva

Studi nell'animale hanno evidenziato che il busulfano produce anomalie fetali ed effetti indesiderati nella prole, compresi difetti del sistema muscolo-scheletrico, riduzione del peso corporeo e della taglia, insufficiente sviluppo delle gonadi ed effetti sulla fertilità.

Nell'animale da esperimento il busulfano interferisce con la spermatogenesi. Studi limitati in femmine di animali indicano che busulfano ha un marcato ed irreversibile effetto sulla fertilità, per mezzo di una deplezione degli oociti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:* lattosio anidro, amido pregelatinizzato, magnesio stearato.

*Rivestimento della compressa:* ipromellosa, titanio diossido, triacetina.

### **6.2. Incompatibilità**

Nessuna nota.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in luogo asciutto e a temperatura non superiore a 25°C.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

MYLERAN 2 mg è fornito come compresse rivestite con film, bianche, rotonde, biconvesse, contenute in flacone di vetro ambrato da 100 compresse, con chiusura a prova di bambino.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Manipolazione sicura di MYLERAN Compresse

Le compresse di MYLERAN non devono essere divise e a condizione che il rivestimento esterno sia intatto, non vi sono rischi nel maneggiare MYLERAN Compresse.

La manipolazione di MYLERAN deve seguire le raccomandazioni per la manipolazione di farmaci citotossici in accordo con le normative locali.

#### Eliminazione

Le rimanenze di MYLERAN Compresse devono essere distrutte in conformità alle normative locali per la distruzione delle sostanze pericolose.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MYLERAN 2 mg Compresse rivestite con film – 100 compresse da 2 mg  
A.I.C. 024787018

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Settembre 1982/Maggio 2005

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco