PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Myleran 2 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2 mg busulfan.

Hjälpämne med känd effekt:

Vattenfri laktos 92,5 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex tablett, 6,5 mm i diameter, märkt med GX EF3 på ena sidan och M på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av utvalda fall av myeloproliferativa sjukdomar.

4.2 Dosering och administreringssätt

Myleran tabletter ges vanligen i omgångar eller administreras kontinuerligt. Dosen måste justeras för den enskilda patienten under noggrann klinisk och hematologisk kontroll. Om en patient behöver en genomsnittlig daglig dos som understiger innehållet i de tillgängliga Mylerantabletterna kan detta uppnås genom att man inför en eller flera Myleranfria dagar mellan behandlingsdagarna. Tabletterna ska inte delas.

Dosering

Myleranbehandling ska initieras av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.
Relevant litteratur bör konsulteras för fullständig information om behandlingsscheman.

Kronisk myeloisk leukemi

Induktion hos vuxna

Behandlingen initieras vanligen så snart tillståndet har diagnostiserats.

Inledningsvis ges 0,06 mg/kg kroppsvikt/dag upp till maximalt 4 mg. Hela dagsdosen kan ges som engångsdos.

Det finns individuella variationer i behandlingssvaret på Myleran och hos en liten andel av patienterna kan benmärgen vara extremt känslig (se avsnitt 4.4).

Blodbilden ska kontrolleras minst en gång per vecka under induktionsfasen. Det kan även vara användbart att föra in antalen på semi-log-diagrampapper.
Dosen ska endast höjas om behandlingssvaret är otillräckligt efter tre veckor.

Behandlingen bör pågå tills det totala leukocyttalet har sjunkit till mellan 15 och 25 x 10^9/l (vanligen inom 12–20 veckor). Behandlingen kan då avbrytas. När behandlingen avbryts kommer leukocyttalen ändå att fortsätta sjunka under de följande två veckorna. Fortsatt behandling med induktionsdos efter denna tidpunkt eller efter sänkning av trombocyttalet till under 100 x 10^9/l förknippas med en betydande risk för långvarig och möjligen irreversibel benmärgsaplasi.

Underhåll hos vuxna

Kontroll av leukemi kan uppnås under långa perioder utan ytterligare Myleranbehandling. Ytterligare behandling kan sättas in när leukocyttalet har stigit till 50 x 10^9/l eller symtomen har återkommit.

Vissa läkare föredrar att ge kontinuerlig underhållsbehandling. En kontinuerlig underhållsbehandling kan vara att föredra, särskilt när remissionsperioderna är korta.

Målet är ett bibehållet leukocyttal på 10 till 15 x 10^9/l med kontroll av blodbilden minst var fjärde vecka. Den vanliga underhållsdosen är 0,5 till 2 mg/dag, men kan vara betydligt lägre p.g.a. individuella behov. Om en patient behöver en genomsnittlig daglig dos som understiger innehållet i en tablett kan underhållsdosen justeras genom att man inför en eller flera Myleranfria dagar mellan behandlingsdagarna.

Obs: Lägre doser av Myleran ska ges vid samtidig administrering av andra cytotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Fetma
För överviktiga patienter bör en dosering baserad på kroppsytan eller anpassad till den ideala kroppsvikten övervägas (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion
Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har inte utförts, men eftersom busulfan utsöndras liten grad i urinen rekommenderas inte dosjustering för dessa patienter. Försiktighet rekommenderas likafullt.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Studier med busulfan har inte utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet rekommenderas, speciellt till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Myleran bör inte användas till patienter vars sjukdom har visat sig vara resistent mot busulfan.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Immunisering med levande vaccin rekommenderas därför inte.

Myleran har ingen effekt när blasttransformation har inträtt.

Myleran ska avbrytas om lungtoxicitet utvecklas (se avsnitt 4.8).

Myleran ska generellt sett inte ges i samband med eller kort efter strålbehandling.

Om anestesi är nödvändig för patienter med möjlig pulmonell toxicitet ska syrgaskoncentrationen i inandningsluften hållas så låg som möjligt med bibehållen säkerhet, och extra uppmärksamhet inriktas på respiratorisk funktion postoperativt.

Hyperurikemi och/eller hyperurikosuri är inte ovanligt hos patienter med kronisk myeloisk leukemi och ska åtgärdas innan behandling med Myleran påbörjas. Under behandling ska hyperurikemi och risk för urinsyrenefropati förebyggas med adekvat profylax inkluderande adekvat hydrering och användning av allopurinol.

Myleran har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom busulfan huvudsakligen metaboliseras via levern bör försiktighet iakttas när busulfan ges till patienter med befintlig nedsatt leverfunktion, särskilt hos dem med gravt nedsatt leverfunktion.

Läkemedlet innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, Lapp-laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Behandling med konventionell dos

Patienter som för närvarande behandlas med den konventionella dosen av busulfan och itrakonazol eller metronidazol ska övervakas noggrant för tecken på busulfantoxicitet. Det rekommenderas att göra en blodkroppsräkning varje vecka när dessa substanser används samtidigt (se avsnitt 4.5).

Högdosbehandling

När höga doser Myleran förskrivs bör krampprofylax ges. Bensodiazepiner är att föredra framför fenytoin (se avsnitt 4.5 och 4.8).
Samtidig administrering av itrakonazol eller metronidazol med busulfan i hög dos har rapporterats vara förknippad med ökad risk för busulfantoxicitet (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av metronidazol och höga doser busulfan rekommenderas inte. Samtidig administrering av itrakonazol med höga doser busulfan bör avgöras av den förskrivande läkaren och bör baseras på en risk-nyttabedömning.

Venös ocklusiv leversjukdom är en allvarlig komplikation som kan förekomma under behandling med busulfan. Patienter som tidigare behandlats med strålbehandling, tre eller fler omgångar med kemoterapi eller som tidigare genomgått transplantation med progenitorceller kan löpa högre risk (se avsnitt 4.8).

En minskad incidens av hepatisk venocklusiv sjukdom och andra behandlingsrelaterade toxiciteter har observerats hos patienter behandlade med Myleran i hög dos och cyklofosfamid när första dos av cyklofosfamid har senarelagts längre än 24 timmar efter sista dos av Myleran.

Monitorering

Blodstatus måste följas noggrant under behandling med Myleran för att undvika alltför kraftig myelosuppression och risk för irreversibel benmärgsaplasi (se avsnitt 4.8).

Fertilitet

Myleran kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos manliga patienter (se avsnitt 4.6).

Säker hantering av Myleran tabletter

Se avsnitt 6.6.

Mutagenicitet

Olika typer av kromosomaberrationer har observerats i celler från patienter som får busulfan.

Karcinogenicitet

Baserat på korttidstester har Myleran klassificerats som potentiellt karcinogent av IARC. Världshälsoorganisationen har dragit slutsatsen att det finns ett orsakssamband mellan busulfanexponering och cancer.

Utbredd epiteldysplasi har observerats hos patienter som fått långtidsbehandling med Myleran, där vissa förändringar liknar förstadier till cancer.

Ett antal olika maligna tumörer har rapporterats hos patienter som fått behandling med Myleran.

Det finns allt mer stöd för att busulfan, i likhet med andra alkylerande medel, är leukemogena. I en kontrollerad prospektiv studie gavs Myleran under två år som adjuvans vid operation av lungcancer. Långtidsuppföljningen av behandlingen visade på en ökad incidens av akut leukemi i jämförelse med placebogruppen. Incidensen av solida tumörer ökade inte.

Även om akut leukemi förmodligen är en del av det naturliga förloppet för polycytemia vera kan långvarig behandling med alkylerande medel öka incidensen.

Mycket noggrant övervägande bör göras beträffande användning av busulfan för behandling av polycytemia vera och essentiell trombocytemi med tanke på läkemedlets karcinogenicitet (se avsnitt 5.3). Användning av busulfan för dessa indikationer bör undvikas hos yngre eller asymtomatiska patienter. Om läkemedlet anses nödvändigt bör längden på behandlingen hållas så kort som möjligt.

Oogenes och spermatogenes

Busulfan påverkar oogenes och spermatogenes. Det kan orsaka sterilitet hos båda könen. Män som behandlas med busulfan bör informeras om bevarande av spermier före behandlingen (se avsnitt 4.6 och 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vaccination med levande vaccin rekommenderas inte till patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.4).

Effekterna av andra cytotoxiska läkemedel som ger lungtoxicitet kan bli additiv till busulfaninducerad toxicitet (se avsnitt 4.8).

För den kombinerade regimen Busulfan-Melfalan (BuMel) har det inom den pediatriska populationen förekommit rapporter om att administrering av melfalan tidigare än 24 timmar sedan senaste orala administrering av busulfan kan påverka utvecklingen av toxicitet.

Administrering av fenytoin till patienter som får Myleran i hög dos kan leda till en minskning av den myeloablativa effekten.

Samtidig behandling med itrakonazol till patienter som får Myleran i hög dos kan ge 20 % reduktion av busulfan-clearance med motsvarande höjning av busulfanhalten i plasma. I kombination med metronidazol (1 200 mg, ges som 400 mg tre gånger dagligen) ökade busulfanvärdena med cirka 80 procent (se avsnitt 4.4). Kombination av Myleran i hög dos och itrakonazol eller metronidazol har därför associerats med en ökad risk för toxicitet av busulfan (se avsnitt 4.4). Flukonazol hade ingen effekt på clearance av busulfan.

En minskad incidens av hepatisk venocklusiv sjukdom och andra behandlingsrelaterade toxiciteter har observerats hos patienter behandlade med busulfan i hög dos och cyklofosfamid när första dos av cyklofosfamid har senarelagts längre än 24 timmar efter sista dos av busulfan.

Det finns beskrivet att paracetamol sänker glutationhalten i blod och vävnader och därför kan reducera clearance av busulfan när dessa används i kombination.

Ökad busulfanexponering har observerats vid samtidig administrering av busulfan och deferasirox. Mekanismen bakom denna interaktion är inte helt klarlagd. Det rekommenderas att övervaka plasmakoncentrationerna av busulfan regelbundet och, vid behov, justera busulfandosen hos patienter som behandlas med eller nyligen behandlats med deferasirox.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Myleran kan orsaka hämning av ovariefunktionen och amenorré. Då djurstudier har indikerat att busulfan kan ha negativ inverkan på spermatogenesen finns risk för att Myleran kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos manliga patienter, det kan orsaka sterilitet hos båda könen. Hos kvinnor kan busulfan orsaka svår och ihållande ovarialsvikt, inklusive utebliven/försenad pubertet efter administrering till unga flickor och flickor i förpuberteten. Det kan även orsaka infertilitet, azoospermi och testikelatrofi hos manliga patienter som behandlas med busulfan (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Graviditet

Användning av busulfan bör undvikas så långt det är möjligt under graviditet, särskilt under den första trimestern. I varje enskilt fall måste den förväntade nyttan av behandlingen för modern vägas mot de eventuella riskerna för fostret.

Liksom vid all cytotoxisk kemoterapi ska adekvata preventivmedel användas när någon av parterna behandlas med Myleran.

Ett fåtal fall av missbildningar, inte nödvändigtvis beroende på busulfan, har rapporterats. Exponering under den tredje trimestern kan ha ett samband med försämrad intrauterin tillväxt. Det finns emellertid även många rapporter om barn som fötts fullt normala efter exponering av busulfan i uterus, även under den första trimestern.

Studier av busulfanbehandling på djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är i stort sett okänd.

Amning

Uppgift saknas om busulfan eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. Amning ska inte ske under busulfanterapi.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns ingen information om Mylerans effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

För denna produkt finns ingen modern klinisk dokumentation som kan användas som stöd för bestämning av frekvensen för biverkningar. Incidensen av biverkningar kan variera beroende på den givna dosen och också om den ges i kombination med andra läkemedel.

Följande klassificering har använts för att ange frekvenser:
Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande tabell visar biverkningar som härrör från användning av busulfan eller busulfan i kombination med andra terapeutiska medel.

Organsystem	**Frekvenser**	**Biverkningar**
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Leukemi sekundärt till onkologisk kemoterapi (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Dosrelaterad benmärgssvikt som yttrar sig som leukopeni och i synnerhet trombocytopeni
	Sällsynta	Aplastisk anemi
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Vid hög dos: anfall (se avsnitt 4.4 och 4.5)
	Mycket sällsynta	Myastenia gravis
Ögon	Sällsynta	Linsförändringar, katarakt (som kan vara bilateral), förtunnad hornhinna (rapporterat efter benmärgstransplantation föregånget av behandling med högdosbusulfan)
Hjärtat	Vanliga	Vid hög dos: hjärttamponad hos patienter med talassemi
	Mycket sällsynta	Endokardiell fibros
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*	Mycket vanliga	Vid hög dos: idiopatiskt pneumonisyndrom
	Vanliga	Interstitiell lungsjukdom efter långvarig användning av konventionell dos
	Sällsynta	Interstitiell lungfibros med pulmonell benbildning
	Ingen känd	Pulmonell hypertension
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Vid hög dos: illamående, kräkning, diarré och munsår
	Sällsynta	Vid konventionell dos: illamående, kräkning, diarré och munsår, vilket eventuellt kan förbättras genom uppdelning av doserna. Muntorrhet
	Ingen känd	Hypoplasi av tänder
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Vid hög dos: hyperbilirubinemi, ikterus, venocklusiv leversjukdom (se avsnitt 4.4 och 4.5) och biliär fibros med hepatisk atrofi och levernekros
	Sällsynta	Ikterus och onormal leverfunktion vid konventionell dos. Leverenzymstegring och biliär fibros
Hud och subkutan vävnad*	Vanliga	Alopeci vid hög dos. Hudhyperpigmentering (se även Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället).

Organsystem	Frekvenser	Biverkningar
	Sällsynta	Alopeci vid konventionell dos, hudreaktioner inklusive urtikaria, erythema multiforme, erythema nodosum, icke-akut porfyri, utslag, torr och skör hud med fullständiga anhidrotiska, keilitsår på läpparna
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Sjögrens syndrom
Njurar och urinvägar	Vanliga	Vid hög dos: hemorragisk cystit i kombination med cyklofosfamid
Reproduktionsorgan och bröstkörtel*	Mycket vanliga	Ovarierubbning och amenorré med klimakteriska symtom hos premenopausala kvinnor vid hög dos. Allvarlig och bestående ovariesvikt, inklusive oförmåga att pubertera, hos unga och förpubertala flickor som fått högdosbehandling. Manlig infertilitet, azoospermi och testikelatrofi hos manliga patienter som får busulfan.
	Mindre vanliga	Ovarierubbning och amenorré med klimakteriska symtom hos premenopausala kvinnor vid konventionell dos.
	Mycket sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Sällsynta	Dysplasi
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Sällsynta	Strålningsskador i huden förekommer i högre grad hos patienter som behandlas med strålbehandling kort efter busulfan i hög dos.

<u>* Beskrivning av utvalda biverkningar:</u>

<u>Blodet och lymfsystemet</u>

Aplastisk anemi (ibland irreversibel) har rapporterats i sällsynta fall, vanligtvis efter långvarig behandling med konventionella doser och även höga doser av busulfan.

<u>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</u>

Lungtoxicitet, antingen efter högdosbehandling eller efter långtidsbehandling med normal dos, yttrar sig vanligen som ospecifik, icke-produktiv hosta, dyspné och hypoxi med tydligt onormal lungfysiologi. Andra cytotoxiska medel kan ge additiv lungtoxicitet (se avsnitt 4.5). Det är möjligt att efterföljande röntgenbehandling kan förvärra en subklinisk lungskada som orsakats av Myleran. När lungtoxicitet väl har utvecklats är prognosen dålig även om man sätter ut Myleran. Det finns inte stöd för att kortikosterioder hjälper.

Idiopatiskt pneumonisyndrom är en icke-infektiös pneumoni som vanligen uppkommer inom tre månader vid konditionering med Myleran i hög dos före allogen eller autolog hematopoetisk transplantation. Diffus alveolär blödning kan också ses i vissa fall efter bronksköljning. Thoraxröntgen och datortomografi visar diffusa eller icke-specifika fokala infiltrat och biopsier visar interstitiell pneumonit och diffusa alveolära skador samt ibland fibros.

Interstitiell pneumonit kan uppstå efter konventionell dosering och kan leda till lungfibros, vanligen efter en förlängd behandling under flera år. Detta sker ofta smygande men kan också uppstå akut. Histologiska tecken inkluderar atypiska förändringar av epitelet i alveoler och bronker samt närvaro av mycket stora celler med stora hyperkromatiska kärnor. Lungpatologin kan kompliceras av överlagrade infektioner. Pulmonell benbildning samt dystrofisk kalcifiering har också rapporterats.

Lever och gallvägar

Myleran betraktas generellt inte som signifikant levertoxiskt vid normala terapeutiska doser. En retrospektiv granskning av post mortem-rapporter från patienter som behandlats med Myleran i låga doser under minst två år mot kronisk myeloisk leukemi visade dock tydliga tecken på centrilobulär sinusoidal fibros.

Hud och subkutan vävnad

Hyperpigmentering inträffar framför allt hos mörkhyade personer. Detta är mest tydligt på halsen, överkroppen, bröstvårtorna, buken och i handflatans veck. Hyperpigmentering kan också förekomma som en del av ett kliniskt syndrom(se Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället).

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Allvarlig och ihållande nedsättning av ovariefunktionen, inklusive oförmåga att pubertera, hos unga och förpubertala flickor som fått högdosbehandling. I några enstaka fall har ovariefunktionen återhämtat sig trots fortsatt behandling.

Studier av busulfanbehandling på djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ett kliniskt syndrom (svaghet, svår trötthet, anorexi, viktminskning, illamående, kräkningar och hyperpigmentering av huden) som liknar binjurebarkinsufficiens (Addisons sjukdom) men utan biokemiskt stöd för binjuresuppression, hyperpigmentering av slemhinnor eller alopeci (se Hud och subkutan vävnad) har setts i ett fåtal fall efter långvarig busulfanterapi. Syndromet har ibland gått tillbaka då behandlingen avbrutits.

Många histologiska och cytologiska förändringar har observerats hos patienter som behandlats med busulfan, inklusive spridd dysplasi som påverkar epitel i bl.a. livmoderhals och bronker. De flesta rapporter är relaterade till långtidsbehandling men övergående epiteliala abnormaliteter har observerats under korttidsbehandling med höga doser.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänka biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom och tecken

Den akuta dosbegränsande toxiciteten av Myleran hos människa utgörs av myelosuppression (se avsnitt 4.8).

Den huvudsakliga effekten av kronisk överdosering är benmärgshämning och pancytopeni.

Behandling

Det finns ingen känd antidot. Dialys ska övervägas för hantering av överdosering då det föreligger en rapport om dialys av busulfan med gott resultat.

Lämpliga understödjande åtgärder ska vidtas under perioder med hematologisk toxicitet.

Eftersom busulfan metaboliseras genom konjugation med glutation kan administrering av glutation övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, alkylerande medel, alkylsulfonater, ATC-kod: L01AB01.

Verkningsmekanism

Busulfan (1,4-butandiol-dimetansulfonat) är en bifunktionell alkylerare. Bindningen till DNA anses ha en roll i dess verkningsmekanism, och di-guaninderivat har isolerats, men tvärbindning mellan kedjorna har inte kunnat fastställas.

Mekanismen för den unikt selektiva effekten av busulfan på granulocytopoesen är inte helt känd. Även om busulfan inte botar så är läkemedlet mycket effektivt när det gäller att minska den totala granulocytmassan, vilket gör att sjukdomssymtomen minskar och patientens kliniska status förbättras. Busulfan har visat sig överlägsen i jämförelse med strålning av mjälten när det gäller överlevnadstid och bibehållande av hemoglobinnivåer, och är lika effektivt när det gäller kontroll av mjältens storlek.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten av oralt busulfan visar stora interindividuella skillnader som varierar från 47 % till 103 % (medelvärde 80 %) hos vuxna.

Totalexponeringen (AUC) och maximal plasmakoncentration (C_{max}) av busulfan har visat sig vara linjärt dosberoende. Efter administrering av en oral singeldos på 2 mg busulfan var AUC och C_{max} 125 ± 17 ng•tim/mL respektive 28 ± 5 ng/mL.

Distribution

Busulfan uppges ha en distributionsvolym (Vss) på 0,64 ± 0,12 L/kg hos vuxna.

Busulfan givet i höga doser har visat sig ge koncentrationer i cerebrospinalvätskan (CSF) som motsvarar plasmakoncentrationerna med en genomsnittlig kvot CSF:plasma på 1,3:1. Kvoten saliv:plasma var 1,1:1.

Reversibel bindning till plasmaproteiner var ca 7 % medan irreversibel bindning, primärt till albumin, var ca 32 %.

Biotransformation

Metabolimen av busulfan involverar en glutationreaktion som sker via levern och medieras av glutation-S-transferas.

Hos patienter som behandlats med höga doser av busulfan har följande metaboliter identifierats i urin: 3-hydroxysulfolan, tetrahydrotiofen-1-oxid och sulfolan.

Eliminering

Busulfan har en genomsnittlig halveringstid för eliminering på 2,3–2,8 timmar. Vuxna patienter har visats ha en clearance av busulfan på 2,4–2,6 mL/min/kg. Elimineringshalveringstiden för busulfan har rapporterats minska vid upprepad dosering vilket tyder på att busulfan potentiellt ökar sin egen metabolism.

Busulfan utsöndras till mycket liten del oförändrad i urin (1–2 %).

Särskilda patientpopulationer

Pediatrisk population

Biotillgängligheten av oralt busulfan hos en pediatrisk population visar stora interindividuella skillnader som varierar mellan 22 % och 120 % (i genomsnitt 68 %).

Hos barn upp till 6 år var plasmaclearance justerat för kroppsvikt 3,6 ml/min/kg jämfört med 2,5 ml/min/kg hos vuxna, medan plasmaclearance justerat för kroppsyta var 82 ml/min/m^2 jämfört med 97 ml/min/m^2 hos vuxna. Peroral dosering baserad på kroppsytan har visat sig ge liknande AUC- och C_{max}värden hos barn och vuxna.

Busulfan rapporteras ha en distributionsvolym (Vss) på 1,15 ± 0,52 L/kg hos en pediatrisk population. När busulfan administreras i en dos på 1 mg/kg var 6:e timme under 4 dagar är kvoten CSF:plasma 1,02:1. När en dos på 37,5 mg/m^2 gavs var 6:e timme under 4 dagar blev dock kvoten 1,39:1.

Överviktiga patienter

Fetma har rapporterats öka clearance av busulfan. Dosering baserad på kroppsytan eller anpassad till en ideal kroppsvikt bör övervägas hos överviktiga patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet, mutagenicitet

Busulfan har visat sig vara mutagent i olika försökssystem, inklusive bakterier (Ames salmonella test), svampar, Drosophila och odlade lymfoma musceller.

Cytogenetiska *in vivo*-studier på gnagare har visat en förhöjd incidens av kromosomaberrationer i både embryoceller och somatiska celler efter behandling med busulfan.

Resultat från prekliniska studier är otillräckliga när det gäller att avgöra om busulfan har karcinogen potential (se avsnitt 4.4).

Reproduktionstoxikologi

Det finns stöd i djurstudier för att busulfan ger fosterabnormiteter och oönskade effekter på avkomman, inklusive defekter på muskler och skelett, minskad kroppsvikt och kroppsstorlek, försämrad könsutveckling och fertilitetseffekter.

Busulfan påverkar spermatogenesen hos försöksdjur. Begränsade studier på djur av honkön indikerar att busulfan har en tydlig och irreversibel effekt på fertiliteten via uttömning av äggstockarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri laktos, magnesiumstearat, pregelatiniserad majsstärkelse, Opadry White OY-S-7322 (hypromellos, titandioxid, triacetin).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasburk med barnskyddande förslutning innehållande 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid hantering av Myleran tabletter ska Arbetarskyddsstyrelsens föreskrifter AFS 2005:5 ”Cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt”
följas.

Om tabletternas filmdragering är intakt föreligger ingen risk för skadliga effekter vid hantering. Myleran tabletter ska inte delas.

Överblivna busulfantabletter ska destrueras på lämpligt sätt enligt lokala rutiner för destruktion av farliga substanser.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5013

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 23 januari 1956
Datum för förnyat godkännande: 1 juli 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-29