

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr**MYLERAN**^{MD}

Busulfan

Comprimés à 2 mg, par voie orale

Norme du fabricant

Antileucémique

Code ATC L01AB01

Aspen Pharmacare Canada Inc.
201 - 2030 Bristol Circle
Oakville, ON
L6H 0H2

Date d'approbation initiale :
le 31 décembre 1954

Date de révision : le 02 janvier 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 243043

Récentes modifications importantes de l'étiquette

Encadré des mises en garde et précautions importante (3.0)	12/2018
Posologie et administration, Considérations posologiques (4.1.1.)	12/2021
Posologie et administration, Dose recommandée et ajustement de la dose (4.1.2)	12/2021
Mises en garde et précautions (7.0)	12/2021

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
1.1 Enfants.....	3
1.2 Personnes âgées.....	3
2 CONTRE-INDICATIONS.....	3
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	4
5 SURDOSAGE	4
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.1 Aperçu	20
9.2 Interactions médicament-médicament	21
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
10.1.1 Mode d'action.....	23
10.2 Pharmacocinétique	23
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	25
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
14 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE	27
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MYLERAN^{MD} (busulfan) est indiqué : dans le traitement de la leucémie granulocytaire chronique (myélocytaire, myéloïde) en vue de produire la rémission. Le busulfan doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients ayant préalablement eu recours à un traitement par radiation ou thérapie par P₃₂ et chez les patients qui n'ont pas fait l'objet d'aucun traitement.

1.1 Enfants

Enfants (0-18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et, par conséquent, n'a autorisé l'emploi du busulfan pour aucune indication chez les enfants. Chez les patients pédiatriques ayant reçu une greffe, on a observé des anomalies du développement dentaire avec les schémas de conditionnement à base de busulfan (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Gastro-intestinal** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et, par conséquent, n'a autorisé l'emploi du busulfan pour aucune indication chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

MYLERAN^{MD} est contre-indiqué chez les patients ayant présenté une hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses composants, y compris tout ingrédient non-médicinal ou composant du contenant. Pour la liste complète, voir Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

- MYLERAN^{MD} ne doit pas être administré en cas de chute de la numération des neutrophiles ou des plaquettes.
- MYLERAN^{MD} ne doit pas être utilisé chez les patients dont la maladie a démontré une résistance au busulfan.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

MYLERAN^{MD} (busulfan) est un médicament cytotoxique puissant et ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés dans l'administration de médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse. Un hémogramme doit être effectué à intervalle régulier, soit chaque semaine. Il faut immédiatement cesser ou réduire la dose dès les premiers signes de dépression anormale de la moelle osseuse. Des cas d'aplasie médullaire irréversible ont été signalés.

Consulter la section 7 pour de plus amples renseignements sur les mises en garde et précautions.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Chez les enfants, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Induction chez les adultes : MYLERAN^{MD} est administré par voie orale à une dose de 0,06 mg/kg (1,8 mg/m² de surface corporelle) à une dose totale maximale de 4 mg par jour, jusqu'à ce que l'on observe une amélioration hématologique et clinique maximale ou l'apparition de symptômes de toxicité.

Pendant la rémission, le patient est examiné à intervalle mensuel et le traitement est instauré de nouveau une fois que le nombre de globules blancs atteint 50 000/mm³. Dans le cas où il y aurait rémission en moins de 3 mois, un traitement d'entretien de 1 à 3 mg par jour peut être recommandé, afin de contrôler les paramètres hématologiques et d'éviter une rechute rapide.

Aux premiers signes de dépression anormale de plaquettes, d'hémoglobines ou une faible numération de globules blancs, on doit réduire la dose ou cesser le traitement.

5 SURDOSAGE

On ne connaît pas d'antidote à MYLERAN^{MD}. Chez l'humain, la toxicité aiguë limitant la dose de MYLERAN^{MD} est la myélosuppression. Le principal effet d'un surdosage chronique est la myélosuppression et la pancytopenie. On a signalé un cas d'un enfant de 4 ans de 8 kg ayant

survécu à une dose unique de 140 mg, mais il est fort probable que la toxicité hématologique soit plus grave à la suite d'un surdosage chronique. Si des doses élevées de MYLERAN^{MD} sont administrées en association à une greffe de moelle osseuse, la toxicité gastro-intestinale limitant la dose est la mucosite, la nausée, les vomissements, la diarrhée et l'anorexie.

Symptômes : Hémorragies purpuriques.

Traitement : On doit surveiller de près les paramètres hématologiques et mettre en œuvre des mesures de soutien rigoureuses, si nécessaire. Si l'ingestion est récente, il est recommandé de provoquer des vomissements ou de procéder à un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon. Aussi, doit-on envisager la dialyse dans la prise en charge d'une surdose, une recommandation fondée sur un cas réussi de dialyse de MYLERAN^{MD}.

Si de fortes doses de MYLERAN^{MD} sont utilisées en association avec une greffe de la moelle osseuse, la toxicité gastro-intestinale limitant la dose est la mucosite, la nausée et les vomissements, la diarrhée et l'anorexie.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimés à 2 mg	Noyau du comprimé : lactose anhydre, stéarate de magnésium, et amidon pré-gélifié. Enrobage du comprimé : La pellicule d'enrobage contient : hypromellose (hydroxypropylméthylcellulose), dioxyde de titane et triacétine.

Présentation

Les comprimés MYLERAN^{MD} ronds, blancs, pelliculés et biconvexes portent les inscriptions gravées « GX EF3 » sur une face et « M » sur l'autre. Flacons de 25 comprimés.

Composition

Les comprimés MYLERAN^{MD} contiennent du busulfan à 2 mg, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : lactose anhydre, stéarate de magnésium et amidon prégélatinisé. Le pelliculage contient de l'hypromellose (hydroxypropylméthylcellulose) du dioxyde de titane et de la triacétine.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Carcinogénèse et mutagenèse

Outre le poumon, MYLERAN^{MD} peut causer une dysplasie cellulaire de plusieurs organes. Des anomalies cytologiques caractérisées par un noyau hyperchromatique volumineux ont été observées dans les nœuds lymphoïdes, le pancréas, la thyroïde, les glandes surrénales, le foie et la moelle osseuse. La dysplasie cytologique peut être extrêmement grave au point de nuire à l'interprétation des résultats de cytologie exfoliatrice du poumon, de la vessie, du sein et du col de l'utérus.

Outre la dysplasie épithéliale largement étendue observée pendant le traitement par MYLERAN^{MD}, on a également constaté des aberrations chromosomiques dans les cellules des patients traités par MYLERAN^{MD}.

MYLERAN^{MD} est mutagène chez les souris et probablement chez l'homme.

Un nombre de tumeurs malignes a été signalé chez les patients traités par MYLERAN^{MD}, et ce médicament peut être cancérigène chez l'homme. Quatre cas de leucémie aiguë sont survenus parmi 243 patients traités par MYLERAN^{MD} utilisé comme chimiothérapie adjuvante après une résection d'un cancer bronchopulmonaire. Les quatre cas faisaient partie d'un sous-groupe de 19 de ces 243 qui ont développé une pancytopénie pendant le traitement par MYLERAN^{MD} cinq à huit ans avant que la leucémie ne se manifeste sur le plan clinique. Ces observations suggèrent que MYLERAN[®] est leucémogène, même si son mode d'action reste à établir.

Cardiovasculaire

Une tamponnade cardiaque a été signalée chez un certain nombre de patients atteints de thalassémie (2 % dans une série) qui ont reçu des doses élevées de MYLERAN^{MD} et de cyclophosphamide comme schéma posologique préparatoire à une greffe de la moelle osseuse.

Dans cette série, la tamponnade cardiaque s'est souvent avérée mortelle. Chez la plupart des patients, une douleur abdominale et des vomissements ont précédé la tamponnade.

Si de fortes doses de MYLERAN^{MD} sont indiquées, les patients doivent recevoir un traitement anticonvulsivant prophylactique, préférablement avec de la benzodiazépine plutôt qu'un anticonvulsivant qui provoque une induction enzymatique (par ex. phénytoïne) (voir Interactions médicamenteuses).

Les patients recevant MYLERAN^{MD} (busulfan) en concomitance avec de l'itraconazole par voie générale doivent être suivis pour déceler tout signe de toxicité au busulfan (voir Interactions médicamenteuses).

Gastro-intestinal

Anomalies dentaires (enfants) : Chez les patients pédiatriques ayant reçu une greffe, on a observé des anomalies du développement dentaire (comme l'hypoplasie, la microdontie et l'absence de dents permanentes) avec les schémas de conditionnement à base de busulfan (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES** et **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Hématologique

L'emploi de MYLERAN^{MD} doit être limité aux patients chez qui il est possible de réaliser des hémogrammes à intervalle minimal de 1 semaine. Un contrôle hématologique étroit s'impose puisque des doses élevées peuvent provoquer une dépression irréversible de la moelle osseuse, laquelle peut passer inaperçue pendant 4 à 6 mois. Des cas d'aplasie médullaire irréversible ont été signalés.

La toxicité la plus souvent associée à la dose est l'aplasie médullaire, qui peut se manifester par l'anémie, la leucopénie, la thrombopénie ou par une combinaison de ces conditions. Il importe donc d'aviser ces patients de signaler immédiatement les premiers signes de fièvre, de pharyngite, d'infection locale, de saignements, peu importe le site, ou des symptômes suggérant l'anémie. L'une ou l'autre de ces observations peut être un signe d'intoxication au busulfan; cependant, elles peuvent également signaler la transformation de la maladie en forme « blastique » aiguë. Puisque l'effet de MYLERAN^{MD} sur la moelle osseuse peut être retardé, il importe de cesser temporairement le médicament dès les premiers signes d'une chute exceptionnellement rapide ou anormalement excessive de tout élément figuré du sang.

L'effet indésirable le plus fréquent et le plus grave d'un traitement par MYLERAN^{MD} est la défaillance de la moelle osseuse (qui peut être ou non anatomiquement hypoplasique)

aboutissant à une pancytopenie grave. La durée d'une pancytopenie provoquée par MYLERAN^{MD} peut être plus longue que celle induite par d'autres agents alcoylants. En règle générale, on estime que la cause habituelle d'une pancytopenie induite par le busulfan est attribuable au fait qu'on ait tardé à cesser l'administration du médicament; l'idiosyncrasie individuelle au médicament ne semble pas constituer un facteur important. **MYLERAN^{MD} doit être utilisé avec une extrême prudence et une vigilance exceptionnelle chez les patients dont la réserve de moelle osseuse semble avoir été altérée par une radiothérapie ou une chimiothérapie préalable ou dont la fonction médullaire se rétablit à la suite d'une thérapie cytotoxique préalable.** Bien que le patient puisse prendre entre 1 mois et 2 ans à se rétablir d'une pancytopenie attribuable au busulfan, cette complication peut être réversible. On doit assurer un suivi étroit tout au long d'une pancytopenie grave.

Hépatique/biliaire/pancréatique

MYLERAN^{MD} n'a fait l'objet d'aucune étude auprès des patients atteints d'insuffisance hépatique. Puisque le busulfan est métabolisé principalement par le foie, la prudence est de mise lorsqu'on administre MYLERAN^{MD} à des patients dont l'altération de la fonction hépatique est préexistante, surtout chez ceux dont l'insuffisance hépatique est sévère.

La maladie veino-occlusive du foie, laquelle peut être mortelle, a été signalée à la suite de l'utilisation expérimentale de doses très élevées de MYLERAN^{MD} en association avec le cyclophosphamide ou autres agents chimiothérapeutiques avant une greffe de la moelle osseuse. Les facteurs de risques probables de développer la maladie veino-occlusive du foie sont notamment une dose totale de MYLERAN^{MD} dépassant les 16 mg/kg établie en fonction du poids corporel idéal et l'emploi concomitant de plusieurs agents alcoylants.

La maladie veino-occlusive du foie est une complication majeure qui peut survenir pendant un traitement par MYLERAN^{MD}. Les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie, trois cycles de chimiothérapie ou plus, ou une greffe de cellules progénitrices sont plus à risque (*voir la section Effets indésirables*).

La relation de cause à effet avec MYLERAN^{MD} n'a pas été clairement démontrée. Des mesures périodiques des taux sériques des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine sont indiquées pour le dépistage précoce de l'hépatotoxicité. On a observé une diminution de l'incidence de la maladie veino-occlusive du foie et d'autres toxicités associées au schéma posologique chez les patients ayant reçu une dose élevée de MYLERAN^{MD} et de

cyclophosphamide lorsque la dose initiale de cyclophosphamide était retardée de plus de 24 heures après la dernière dose de MYLERAN^{MD}.

Immunitaire

L'immunisation par des vaccins constitués d'organismes vivants peut causer une infection chez les sujets immunodéprimés; par conséquent, la vaccination par des vaccins constitués d'organismes vivants n'est pas recommandée.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est recommandé qu'une évaluation de l'hématocrite et de la concentration de l'hémoglobine, une numération des globules blancs et une formule leucocytaire, ainsi qu'une numération plaquettaire quantitative soit obtenue hebdomadairement pendant le traitement par MYLERAN^{MD}. Dans les cas où la cause de fluctuation des éléments formés du sang périphérique est obscure, une ponction de la moelle osseuse peut s'avérer utile pour évaluer l'état de la moelle. La décision d'augmenter, de réduire, de poursuivre ou de cesser une dose donnée de MYLERAN^{MD} ne devrait pas être fondée uniquement sur les valeurs hématologiques absolues, mais également sur la rapidité avec laquelle les changements surviennent. La posologie de MYLERAN^{MD} pourrait devoir être réduite s'il est administré en association avec d'autres médicaments dont la principale toxicité est la myélodépression. À l'occasion, certains patients peuvent être particulièrement sensibles à MYLERAN^{MD} administré aux doses standards et souffrir de neutropénie ou de thrombocytopenie après une exposition relativement courte du médicament. MYLERAN^{MD} ne doit pas être utilisé dans un contexte où les hémogrammes complets, y compris les numérations plaquettaires quantitatives ne sont pas disponibles à intervalles d'une semaine (ou plus fréquents).

Un contrôle hématologique étroit s'impose pour éviter la possibilité de myélosuppression excessive et le risque d'aplasie irréversible de la moelle osseuse (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES*).

Les patients recevant de l'itraconazole ou du métronidazole en concomitance avec une dose classique de MYLERAN^{MD} doivent être suivis de près pour déceler tout signe de toxicité au busulfan. Des hémogrammes hebdomadaires sont recommandés lors de la coadministration de ces médicaments (voir la section *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Troubles du système nerveux

On a signalé des convulsions chez les patients recevant, à titre expérimental, de très fortes doses de MYLERAN^{MD}. Comme avec tout médicament au potentiel épiléptogène, les fortes doses de MYLERAN^{MD} chez les patients ayant des antécédents de convulsions, de

traumatisme crânien ou qui prennent d'autres médicaments au potentiel épiléptogène doivent être administrées avec une extrême prudence. Dans de tels cas, certains chercheurs ont utilisé un traitement anticonvulsivant prophylactique.

Insuffisance rénale

Puisqu'aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale, aucune modification de la dose n'est recommandée chez ces patients. MYLERAN^{MD} (busulfan) est modérément excrété dans l'urine et excrété intact à ≤ 1 %. On recommande toutefois la prudence. (Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles rénaux et urinaires).

Santé reproductive

Fertilité

MYLERAN^{MD} peut entraîner l'inhibition de la fonction ovarienne et l'aménorrhée chez la femme et l'inhibition de la spermatogenèse chez l'homme. L'administration de MYLERAN^{MD} (busulfan) avant la ménopause entraîne souvent une inhibition de la fonction ovarienne et une aménorrhée associée aux symptômes de la ménopause. Seuls de rares cas de rétablissement du trouble de la fonction ovarienne ont été associés au traitement continu. L'administration de fortes doses de MYLERAN^{MD} a été associée à une insuffisance ovarienne à la fois grave et persistante, y compris l'incapacité d'atteindre la puberté à la suite de l'administration du médicament aux jeunes filles et aux préadolescentes. MYLERAN^{MD} nuit à la spermatogénèse chez les animaux de laboratoire. Certaines observations cliniques signalent la stérilité, l'azoospermie et l'atrophie testiculaire chez les patients mâles.

MYLERAN^{MD} nuit à l'oogenèse et à la spermatogenèse. Il peut causer la stérilité chez les deux sexes. Les hommes traités par MYLERAN^{MD} devraient être informés sur la conservation de sperme avant l'initiation du traitement (voir *Fertilité et Effets indésirables*).

Respiratoire

Bien que rare, une complication importante que peut entraîner une thérapie par MYLERAN^{MD} est le développement de la dysplasie bronchopulmonaire avec fibrose pulmonaire. On a observé des symptômes entre 8 mois et 10 ans suivant l'instauration du traitement, la durée moyenne du traitement étant de 4 ans. Les observations histologiques associées au tissu pulmonaire atteint par MYLERAN^{MD} ressemblent à celles observées à la suite d'une irradiation du poumon. Sur le plan clinique, les patients ont signalé l'apparition insidieuse de la toux, de la dyspnée ou d'une légère fièvre. Des études sur la fonction pulmonaire ont révélé une diminution de la capacité pulmonaire et une réduction de la compliance pulmonaire. Il importe donc

d'exclure plusieurs conditions courantes, telles les infections opportunistes ou l'infiltration de cellules leucémiques des poumons, au moyen de techniques diagnostiques appropriées. Si les mesures, notamment les cultures d'expectorations, les études virologiques et les cytologies exfoliatives, n'arrivent pas à établir l'étiologie des infiltrats pulmonaires, une biopsie du poumon peut alors s'avérer nécessaire pour établir le diagnostic. Le traitement d'un cas avéré de fibrose pulmonaire attribuable à MYLERAN^{MD} n'est pas satisfaisant; dans la plupart des cas, les patients sont décédés en moins de 6 mois à la suite de l'établissement du diagnostic. On ne connaît pas de traitement spécifique de cette complication autre que l'arrêt immédiat de MYLERAN^{MD}. Bien que l'administration de corticostéroïdes ait fait l'objet de recommandations, les résultats n'ont pas été impressionnants et n'ont pas connu de succès constant.

Dans le cas où l'anesthésie serait requise chez les patients présentant une toxicité pulmonaire probable, la concentration d'oxygène inspirée doit être maintenue au plus faible niveau sécuritaire possible et une attention particulière doit être portée aux soins postopératoires.

Le traitement par MYLERAN^{MD} doit être abandonné dès l'apparition d'une toxicité pulmonaire (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Comme c'est le cas pour toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives adéquates doivent être prises lorsque l'un ou l'autre des conjoints reçoit MYLERAN^{MD}.

MYLERAN^{MD} peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Bien qu'on ait signalé la naissance d'un certain nombre d'enfants d'apparence normale à la suite d'un traitement par MYLERAN^{MD} pendant la grossesse, on mentionne le cas d'une mère traitée par MYLERAN^{MD} qui a donné naissance à un nourrisson malformé. Pendant la grossesse qui a donné lieu à une malformation congénitale du nourrisson, la mère avait reçu un traitement par radiothérapie au début du premier trimestre de la grossesse, par la mercaptopurine jusqu'au troisième mois, puis par MYLERAN^{MD} jusqu'à l'accouchement.

On doit tenir compte des éventuels effets tératogènes sur le fœtus lorsque des médicaments cytotoxiques sont utilisés pendant la grossesse. On doit envisager de retarder, autant que possible, le traitement et, certes, jusqu'à la fin du premier trimestre de la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent être informées d'éviter de tomber enceintes. Dans chaque

cas individuel, on doit évaluer les bienfaits escomptés du traitement de la mère par rapport aux risques possibles pour le fœtus.

Certaines données issues d'études menées sur des animaux suggèrent que le busulfan produit des anomalies fœtales et des effets indésirables chez la progéniture, y compris des malformations musculosquelettiques, une réduction du poids pondéral et de la taille, une altération du développement gonadique et des répercussions sur la fertilité.

Chez les rates gravides, le busulfan provoque la stérilité chez les rejets mâles et femelles, en raison de l'absence de cellules germinales dans les testicules et les ovaires. Chez l'humain, aucun cas d'aplasie des cellules germinales ou de stérilité chez l'enfant n'a été signalé à la suite de l'administration du busulfan à la mère pendant la grossesse.

Certains documents rapportent des cas de bébés de faibles poids à la naissance dont les mères avaient reçu du busulfan pendant la grossesse, particulièrement au cours du troisième trimestre. On rapporte également un cas d'un enfant atteint d'anémie avec neutropénie à la naissance dont la mère avait reçu le busulfan à partir de la huitième semaine jusqu'à l'accouchement.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si MYLERAN^{MD} ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les mères recevant MYLERAN^{MD} ne doivent pas allaiter leurs nourrissons. En vertu du potentiel oncogène du busulfan qui a été démontré dans des études menées chez les humains et les animaux, on doit choisir entre cesser la prise du médicament ou cesser l'allaitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (0-18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé l'emploi du busulfan pour aucune indication chez les enfants. Chez les patients pédiatriques ayant reçu une greffe, on a observé des anomalies du développement dentaire avec les schémas de conditionnement à base de busulfan (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Gastro-intestinal** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le tableau suivant d'énumère les effets secondaires consécutifs à l'emploi de MYLERAN^{MD} (busulfan), seul ou en association avec d'autres agents thérapeutiques.

Tableau 2.

Classe de système ou d'organe	Fréquence	Effets secondaires
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)	Fréquent	Leucémie secondaire à une chimiothérapie oncologique (voir Mises en garde et précautions; Carcinogenèse)
Troubles du système sanguin et lymphatique *	Très fréquent	Insuffisance médullaire liée à la dose, se manifestant sous forme de leucopénie et, surtout, de thrombocytopénie
	Rare	Anémie aplasique
	Inconnue	Pancytopénie
Troubles du système immunitaire	Rare	Syndrome de Sjögren
Troubles du système nerveux	Rare	À fortes doses : crises épileptiques (voir Interactions et Mises en garde et précautions)
	Très rare	Myasthénie grave
Troubles oculaires	Rare	Troubles de la lentille et cataractes (possiblement bilatérales), amincissement de la cornée (signalé après une greffe de moelle osseuse précédée d'un traitement par fortes doses de MYLERAN ^{MD})
Troubles cardiaques	Fréquent	À fortes doses : tamponnade cardiaque chez les patients atteints de thalassémie
	Inconnue	Fibrose endocardique

Classe de système ou d'organe	Fréquence	Effets secondaires
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux *	Très fréquent	À fortes doses : syndrome de pneumonie idiopathique
	Fréquent	Maladie pulmonaire interstitielle à la suite d'un traitement à long terme par la dose classique
	Rare	Fibrose pulmonaire interstitielle
Troubles du métabolisme et de la nutrition *	Fréquent	Hyperuricémie et/ou hyperuricosurie, néphropathie d'acide urique
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent	À fortes doses : nausée, vomissement, diarrhée, ulcération buccale
	Rare	À la dose classique : nausée, vomissement, diarrhée, ulcération buccale, qu'on peut possiblement améliorer par le fractionnement des doses. Sècheresse buccale.
	Inconnue	Glossite
	Inconnue	Hypoplasie dentaire* (enfants)* (voir <i>Troubles gastro-intestinaux et Anomalies dentaires (enfants)</i>)
Troubles hépatobiliaire *	Très fréquent	À fortes doses : hyperbilirubinémie, ictère, maladie hépatique veino-occlusive (voir Mises en garde et précautions et Interactions), et fibrose biliaire avec atrophie hépatique et nécrose hépatique
	Rare	Ictère cholestatique et fonction hépatique anormale, aux doses classiques. Fibrose biliaire

Classe de système ou d'organe	Fréquence	Effets secondaires
	Inconnue	Fibrose centrolobulaire sinusoïdale
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés *	Fréquent	Alopécie aux fortes doses. Hyperpigmentation de la peau (voir aussi Troubles d'ordre général et Affections au point d'administration)
	Rare	Alopécie aux doses classiques, réactions cutanées, y compris urticaire, érythème polymorphe, érythème noueux, porphyrie non aiguë, éruption cutanée, peau sèche et fragilité de la peau avec anhidrose complète, chéilite.
	Inconnue	Varices de l'œsophage
Blessures, empoisonnement et complications procédurales	Rare	Les radiolésions de la peau sont accrues chez les patients recevant une radiothérapie peu de temps après avoir reçu une forte dose de MYLERAN ^{MD}
Troubles rénaux et urinaires	Fréquent	À fortes doses ¹⁾²⁾ : cystite hémorragique en association avec le cyclophosphamide
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins *	Très fréquent	Trouble ovarien et aménorrhée avec symptômes ménopausiques chez des patientes préménopausiques à fortes doses; insuffisance ovarienne grave et persistante, y compris défaillance pubertaire après l'administration de fortes doses à des jeunes filles et des préadolescentes. Stérilité, azoospermie et atrophie testiculaire chez les patients de sexe masculin recevant MYLERAN ^{MD}
	Peu fréquent	Trouble ovarien et aménorrhée avec symptômes

Classe de système ou d'organe	Fréquence	Effets secondaires
		ménopausiques chez des patientes préménopausiques aux doses classiques.
	Très rare	Gynécomastie
	Inconnue	Impuissance
Troubles d'ordre général et affections au point d'injection *	Rare	Dysplasie

¹⁾ Induction de 0,06 mg/kg/jour avec une dose maximale initiale de 4 mg par jour.

²⁾ La dose d'entretien se situe, en moyenne, entre 0,5 à 2 mg par jour.

*Description de certains effets indésirables

Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques

Le principal effet toxique est la myélosuppression qui est liée à la dose et peut entraîner une leucopénie et une thrombocytopénie (hémorragie), aboutissant éventuellement en une pancytopénie.

L'anémie aplasique (parfois irréversible) est rare; elle survient le plus souvent à la suite d'une administration à long terme de doses classiques et aussi de doses élevées de MYLERAN^{MD}.

Des cas d'aplasie médullaire irréversible ont été signalés.

Troubles du système nerveux

On a observé des crises convulsives chez des patients recevant des doses plus importantes que les doses recommandées de MYLERAN^{MD}.

D'autres complications liées au traitement comprennent la myasthénie grave.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

La toxicité pulmonaire à la suite d'un traitement par doses soit élevées, soit classiques, se manifestait généralement par une toux sèche non-spécifique, une dyspnée et une hypoxie étayant une physiologie respiratoire anormale. D'autres agents cytotoxiques et la radiothérapie peuvent causer une toxicité pulmonaire additive (voir Interactions). Il est possible qu'une radiothérapie ultérieure augmente les lésions pulmonaires subcliniques causées par le busulfan. Une fois la toxicité pulmonaire établie, le pronostic est médiocre, malgré l'abandon du

traitement par le busulfan et il y a peu d'indication que les corticostéroïdes soient d'une grande utilité.

Le syndrome de pneumonie idiopathique est une pneumonie diffuse non-infectieuse qui survient généralement dans un délai de trois mois après le début d'un traitement par doses élevées de busulfan en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogènes ou autologues. On a aussi détecté des cas d'hémorragie alvéolaire diffuse après un lavage broncho-alvéolaire. Les radiographies ou tomodensitométries thoraciques montrent une infiltration focale non spécifique et la biopsie montre une pneumonite interstitielle et des lésions alvéolaires diffuses et, parfois, une fibrose.

Une pneumonite interstitielle peut survenir suivant l'emploi de doses conventionnelles, entraînant une fibrose pulmonaire. Ceci se produit généralement après un traitement prolongé sur plusieurs années. L'apparition est habituellement insidieuse, mais peut également être aiguë. Les caractéristiques histologiques comprennent des changements atypiques de l'épithélium alvéolaire et bronchiolaire et la présence de cellules géantes avec un gros noyau hyperchromatique.

La pathologie du poumon peut s'avérer compliquée en raison de plusieurs infections coexistantes. Une ossification pulmonaire et une calcification dystrophique ont également été signalées.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

L'hyperuricémie ou l'hyperuricosurie sont des affections communes chez les patients atteints de leucémie myélogène chronique. Une destruction rapide additionnelle des granulocytes peut accompagner le début de la chimiothérapie et augmenter le pool uratique. On peut réduire le risque de néphropathie de l'acide urique par l'hydratation, par l'alcalinisation des urines du patient et par l'administration prophylactique d'un inhibiteur de la xanthine-oxydase comme l'allopurinol.

Dans quelques cas, un syndrome clinique ressemblant étroitement à l'insuffisance rénale et qui se manifeste par des symptômes tels que faiblesse, fatigue intense, anorexie, perte de poids, nausée et vomissement, et mélanodermie, s'est développé à la suite d'un traitement de longue durée par MYLERAN^{MD}. Les symptômes ont parfois été réversibles lorsqu'on a mis fin au traitement par MYLERAN^{MD}. En règle générale, la réactivité rénale à l'administration exogène de l'hormone adrénocorticotrope a semblé normale. Cependant, l'examen de la fonction

hypophysaire à l'aide de métyrapone a révélé un affaiblissement de l'excrétion urinaire des 17-hydroxycorticostéroïdes chez deux patients. À la suite de l'arrêt du traitement par MYLERAN^{MD} (busulfan) (qui a été associé à l'amélioration clinique), la réadministration à l'aide de métyrapone a révélé une fonction hypophyso-surrénalienne.

Troubles cardiaques

On a signalé une tamponnade cardiaque chez un petit nombre de patients atteints de thalassémie ayant reçu des doses élevées de busulfan et de cyclophosphamide comme schéma posologique dans le cadre d'un traitement préparatoire à une greffe de moelle osseuse.

Un cas de fibrose endocardique a été signalé chez une femme de 79 ans qui avait reçu une dose totale de 7 200 mg échelonnée sur une période de neuf ans dans le cadre du traitement d'une leucémie myélogène chronique. L'autopsie a révélé une fibrose endocardique du ventricule gauche accompagnée d'une fibrose pulmonaire interstitielle.

Troubles oculaires

MYLERAN^{MD} peut provoquer des cataractes chez les rats et selon plusieurs observations, cette complication a rarement été observée chez les humains. Dans les quelques cas signalés chez les humains, les cataractes ne sont apparues qu'à la suite d'une administration prolongée de MYLERAN^{MD}.

On a observé un amincissement de la cornée à la suite de l'emploi de fortes doses expérimentales de MYLERAN^{MD} avant une greffe de la moelle osseuse.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Des varices œsophagiennes ont été signalées chez les patients suivant une thérapie continue de busulfan et de thioguanine dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique.

Survenant chez 5 % à 10 % des patients, l'hyperpigmentation s'avère l'effet indésirable le plus courant, particulièrement chez les personnes ayant le teint foncé. Elle se manifeste le plus souvent au niveau du cou, des mamelons, de l'abdomen, des plis palmaires et dans la partie supérieure du tronc (voir la section *Effets indésirables, Métaboliques*).

Parmi les autres complications du traitement, on compte : urticaire, sécheresse excessive et fragilité de la peau avec anhidrose, alopecie, érythème polymorphe, érythème noueux et porphyrie *cutanea tarda*.

Troubles rénaux et urinaires

Cystite hémorragique.

Troubles gastro-intestinaux

Parmi les autres complications du traitement, on compte : nausée, vomissements, diarrhée, sécheresse des membranes muqueuses buccales, chéilite et glossite.

Anomalies dentaires (enfants):

Chez les enfants ayant subi une transplantation, on a observé des anomalies du développement des dents (comme l'hypoplasie dentaire, la microdontie et l'absence de dents permanentes) lors de traitements à base de busulfan (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile**).

Troubles hépatobiliaires

Hyperbilirubinémie, jaunisse, maladie veino-occlusive de foie et fibrose biliaire avec atrophie et nécrose hépatiques ont été observées chez des patients recevant de fortes doses de MYLERAN^{MD}. Un examen rétrospectif des rapports postmortem de patients qui avaient été traités par MYLERAN^{MD} à faibles doses pendant au moins deux ans pour une leucémie myéloïde chronique ont présenté des signes évidents de fibrose sinusoidale centrolobulaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Parmi les autres complications du traitement, on compte : jaunisse cholestatique.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Parmi les autres complications du traitement, on compte : des instances d'impuissance, de stérilité, d'aménorrhée et de gynécomastie.

Les études sur le traitement par le busulfan sur les animaux ont démontré une toxicité reproductive (voir la section *RENSEIGNEMENTS NON CLINIQUES*).

Dans de très rares cas, on a signalé la récupération de la fonction ovarienne avec la poursuite du traitement.

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fertilité et Populations particulières, Femmes enceintes**.

Troubles d'ordre général et du point d'administration

Plusieurs changements histologiques et cytologiques ont été observés chez des patients traités par MYLERAN^{MD}, y compris dysplasie répandue affectant l'épithélium cervical, bronchique ou autre. La plupart des signalements sont liés au traitement à long terme, mais des anomalies épithéliales passagères ont été observées à la suite de traitements de courte durée, à doses élevées.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

MYLERAN^{MD} peut causer un effet additif de toxicité pulmonaire lorsqu'il est administré en association avec d'autres médicaments cytotoxiques.

MYLERAN^{MD} peut causer un effet additif de myélosuppression lorsqu'il est administré en association avec d'autres médicaments myélosuppresseurs.

L'administration de phénytoïne chez les patients recevant de fortes doses de MYLERAN^{MD} peut entraîner une diminution de l'effet myéloablatif, en raison de l'augmentation de la clairance du busulfan.

Dans une étude réalisée auprès d'environ 330 patients suivant une thérapie continue de busulfan et de thioguanine dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, on a dénombré 12 cas de varices œsophagiennes associées à des tests anormaux de la fonction hépatique. Des biopsies hépatiques ont été réalisées ultérieurement chez quatre de ces patients, lesquels présentaient tous des signes d'hyperplasie nodulaire régénérative. La durée de la thérapie combinée précédant l'apparition des varices œsophagiennes variait entre 6 et 45 mois. Cependant, d'importants essais cliniques subséquents ont fait état de preuves de plus en plus manifestes révélant que seule, la thioguanine provoque une toxicité hépatique grave, annulant ainsi l'effet du busulfan.

L'administration par voie générale d'itraconazole chez les patients recevant de fortes doses de MYLERAN^{MD} peut entraîner une réduction de la clairance du busulfan. Il a été rapporté que le métronidazole augmente les concentrations minimales de busulfan par environ 80 %. La fluconazole n'a eu aucun effet sur la clairance du busulfan. Par conséquent, l'administration de fortes doses de MYLERAN^{MD} en concomitance avec l'itraconazole ou le métronidazole semblerait être associée à un risque accru de toxicité par le busulfan.

Une réduction de l'incidence de la maladie veino-occlusive et d'autres toxicités liées au schéma posologique a été observée chez les patients traités par de fortes doses de MYLERAN^{MD} et de cyclophosphamide, lorsque la dose initiale de cyclophosphamide avait été reportée à plus de 24 heures après la dernière dose de MYLERAN^{MD}.

Le paracétamol semblerait réduire les taux de glutathion dans le sang et les tissus, et peut, par conséquent, réduire la clairance du busulfan lorsque les deux médicaments sont coadministrés.

La vaccination par des vaccins constitués d'organismes vivants n'est pas recommandée chez les sujets immunodéprimés (voir Mises en garde et précautions).

9.2 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments pouvant interagir avec le busulfan qui figurent dans le tableau suivant est basée soit sur des rapports de cas ou des études, soit en raison de l'ampleur et de la gravité des interactions qui pourraient possiblement survenir (c.-à-d., les médicaments identifiés comme étant contre-indiqués).

Tableau 3 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre / nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Cyclophosphamide	T	Maladie veino-occlusive du foie et autres toxicités liées au régime	La prudence est de mise pour les patients recevant de fortes doses de MYLERAN ^{MD}
Autres médicaments cytotoxiques	T	Toxicité pulmonaire additive	La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Itraconazole et métronidazole	T	Clairance réduite du busulfan	Traitement aux doses conventionnelles Les patients auxquels on a administré de l'itraconazole ou du métronidazole avec une dose conventionnelle de MYLERAN ^{MD} devraient être sous étroite surveillance pour déceler tout signe de toxicité à MYLERAN ^{MD} . Les hémogrammes hebdomadaires sont recommandés lors de l'administration concomitante de ces médicaments (voir Interactions).

Nom propre / nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
			<p>Traitement à fortes doses</p> <p>On a signalé que l'administration concomitante d'itraconazole ou de métronidazole avec de fortes doses de MYLERAN^{MD} est associée à un risque accru de toxicité à MYLERAN^{MD} (voir Interactions). La coadministration de métronidazole et de fortes doses de MYLERAN^{MD} n'est pas recommandée. La coadministration d'itraconazole avec de fortes doses de MYLERAN^{MD} devrait être à la discrétion du médecin prescripteur et doit reposer sur l'évaluation des risques par rapport aux bienfaits.</p>
Paracétamol	T	Réduction des taux de glutathion dans le sang et les tissus	La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Phénytoïne	T	Réduction de l'effet myéloablatif en raison de la clairance accrue du busulfan.	La prudence est de mise pour les patients recevant de fortes doses de MYLERAN ^{MD}
Thioguanine	É	Varices œsophagiennes associées à des résultats anormaux des tests de la fonction hépatique; hyperplasie nodulaire régénérative	La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Vaccination par des vaccins constitués d'organismes vivants	É, T	Possibilité de provoquer une infection chez les sujets immunodéprimés.	La vaccination par des vaccins constitués d'organismes vivants n'est pas recommandée chez les sujets immunodéprimés

Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1.1 Mode d'action

MYLERAN^{MD} est un agent alcoylant bifonctionnel. Il semble que sa fixation à l'ADN joue un rôle dans son mode d'action. Des dérivés diguanyles ont été isolés, mais la réticulation interbrins n'a pas été démontrée avec succès.

On ne connaît pas bien la raison de l'effet sélectif unique du busulfan sur la granulocytopoïèse.

10.2 Pharmacocinétique

Les premières études pharmacocinétiques ont été effectuées au moyen de busulfan radiomarké. Récemment, la chromatographie gaz-liquide avec contrôle de certains ions a été utilisée pour mesurer le busulfan dans les liquides biologiques. L'absorption de busulfan a démontré une variation intra-individuelle. L'absorption d'ordre zéro et de premier ordre à des modèles ouverts à un compartiment ont été adaptées aux données pharmacocinétiques. La demi-vie moyenne d'élimination du médicament était de 2,57 heures.

Plus récemment, l'extraction en phase solide automatisée avec analyse de chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse a été utilisée pour mesurer le busulfan dans le plasma. Dans une étude menée auprès de 12 patients ayant reçu une dose orale unique de 4 à 8 mg de busulfan, les concentrations plasmatiques moyennes (dose ajustée à 4 mg) maximales (68 ± 24 ng/ml) ont été atteintes entre 0,5 et 2 heures suivant la prise. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne terminale variait entre $2,7 \pm 0,5$ heures.

On constate une importante variation intra-individuelle de la biodisponibilité orale de busulfan, variant entre 22 % et 120 % chez les adultes et les enfants.

Une étude sur les paramètres pharmacocinétiques du busulfan a également été menée auprès de patients ayant reçu de fortes doses (administration par voie orale de 1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours). On a observé une demi-vie d'élimination moyenne de 2,3 heures à la suite de la dernière dose de busulfan, mais 3,4 heures à la suite de la première dose. La concentration plasmatique moyenne d'équilibre était de 1,1 µ/ml après 2 à 3 doses administrées à intervalle de 6 heures. Il a été impossible d'évaluer la cinétique d'ordre, en raison des résultats variables de la cinétique d'absorption.

Le principal mode d'élimination du busulfan se fait par métabolisme. Aussi peu que 1 à 2 % du médicament est excrété sous forme inchangée dans l'urine. Chez l'humain, le busulfan est au

moins métabolisé en partie par la voie du glutathion. Les métabolites urinaires du busulfan retrouvés chez les patients traités par fortes doses de busulfan sont : 3-hydroxysulpholane, tétrahydrothiophène 1-oxyde et sulpholane. Cependant, l'activité clinique de ces composés demeure inconnue.

Il a été récemment démontré qu'administré à fortes doses, le busulfan pénètre le liquide céphalorachidien (LCR) à des concentrations comparables à celles retrouvées dans le plasma, avec un rapport LCR moyen : plasma de 1,3 : 1. La distribution salive : plasma du busulfan a été de 1,1 : 1.

Le taux de busulfan, qui se lie de façon réversible aux protéines plasmatiques, variait entre des proportions négligeables et environ 55 %. On a observé une liaison irréversible du médicament aux cellules sanguines et protéines plasmatiques respectivement de 47 % et 32 %.

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du busulfan

	C_{max}	T_{max}	t_½ (h)	ASC_{0-∞}	CL	Vd
Dose unique moyenne (dose oral de 2 mg)	28 ± 5 nanogrammes /ml	2 h	2,3 et 2,8 h	125 ± 17 nanogrammes. h/ml	2,4 à 2,6 ml/min/kg	0,64 ± 0,12 L/kg

Absorption : On constate une importante variation intra-individuelle de la biodisponibilité orale de busulfan, variant entre 47 % à 103 % (moyenne de 80 %) chez les adultes.

Distribution :

Il a été récemment démontré, qu'administré à de fortes doses, le busulfan pénètre le liquide céphalorachidien (LCR) à des concentrations comparables à celles retrouvées dans le plasma, avec un rapport LCR moyen : plasma de 1,3 : 1. La distribution salive : plasma du busulfan a été de 1.1 : 1.

Le taux de busulfan, qui se lie de façon réversible aux protéines plasmatiques, variait entre des proportions négligeables et environ 55 %. On a observé une liaison irréversible du médicament aux cellules sanguines et protéines plasmatiques respectivement de 47 % et 32 %.

Métabolisme :

Le busulfan est en partie métabolisé par une réaction avec le glutathion. Cette réaction, médiée par le glutathion-S-transférase, survient dans le foie. Chez les patients traités par de fortes doses de busulfan, les métabolites urinaires du busulfan ont été identifiés comme étant le 3-

hydroxysulfolane, le monoxyde de tétrahydrothiofène et le sulfolane.

Élimination :

Très peu (1 à 2 %) du busulfan est excrété sous forme inchangée dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : On constate une importante variation intra-individuelle de la biodisponibilité orale du busulfan, variant entre 22 % et 120 % (moyenne de 68 %) chez les enfants.

On rapporte que la clairance plasmatique est de 2 à 4 fois plus élevée chez les enfants que chez les adultes qui reçoivent 1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours. Lorsque la posologie chez les enfants est calculée selon la surface corporelle, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} se sont avérées semblables à celles observées chez les adultes. Il a été démontré que, comparativement aux adultes, l'aire sous la courbe était réduite de moitié chez les enfants de moins de 15 ans et du quart chez les enfants de moins de 3 ans.

On a établi que le busulfan avait un volume de distribution de $1,15 \pm 0,52$ L/kg chez les enfants.

Lorsque le busulfan est administré à une dose de 1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours, le rapport LCR:plasma s'est établi à 1,02:1. Cependant, lorsqu'il était administré à la dose de 37,5 mg/m² toutes les 6 heures pendant 4 jours, le rapport était de 1,39:1.

Obésité : Il a été déterminé que l'obésité augmente la clairance de busulfan. Établir la posologie selon la surface corporelle ou le poids corporel idéal ajusté devrait être envisagé chez les patients obèses.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés MYLERAN^{MD} doivent être conservés à une température se situant entre 15 °C et 30 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tous les matériaux qui ont été en contact avec des médicaments cytotoxiques doivent être isolés et incinérés à 1000 °C ou plus.

Les comprimés doivent être retournés au fabricant pour destruction. Des précautions particulières doivent être prises lors du conditionnement de ce matériel en vue du transport.

Le personnel régulièrement impliqué dans la préparation et la manipulation d'agents cytotoxiques devrait être soumis à des analyses sanguines deux fois par année.

La prudence est de mise lors de la manipulation ou du fractionnement des comprimés, afin d'éviter de contaminer les mains ou d'inhaler le médicament.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Busulfan

Nom chimique : 1,4-Butanédiol, diméthanesulfonate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₆H₁₄O₆S₂; 246,31

Formule de structure : CH₃SO₂O(CH₂)₄OSO₂CH₃

Caractéristiques du produit

Poudre cristalline blanche ou presque blanche. Très légèrement soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther; aisément soluble dans l'acétone et le chloroforme.

14 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Carcinogénèse, mutagenèse

Il a été démontré que le busulfan est mutagène dans différents systèmes d'expérience, y compris les bactéries (Test d'Ames sur *Salmonella*), les champignons, le *Drosophila* et les cellules lymphomateuses cultivées provenant de souris. Des études cytogénétiques *in vivo* sur des rongeurs ont démontré une incidence accrue d'aberrations chromosomiques, tant sur les cellules germinales que sur les cellules somatiques, après un traitement par le busulfan.

Toxicité juvénile :

On a étudié les effets des médicaments cytostatiques sur le développement des dents chez les rats albinos. Des changements morphologiques ont été observés au niveau des incisives des rats en croissance après l'administration de busulfan. Après 24 et 48 heures, l'administration d'une forte dose de Myleran (dose unique) a entraîné une caryopicnose et une caryorexie. L'administration de doses multiples pendant cinq jours a entraîné un œdème de la cellule basale de la pulpe généralement bilatérale, situé plus sur les côtés de la langue, la cessation de la différenciation des odontoblastes, l'atrophie et le remplacement de la gaine épithéliale de Hertwig; la dépolarisation des odontoblastes, surtout du côté labial de la dent, sous forme de dépôt atypique de dentine globulaire et ligamenteux sur le côté pulpe de ces cellules; petits défauts et hypoplasie de l'épithélium odontogène dans la zone de différenciation des améloblastes avec survenue de structures en forme de guirlandes sur la bordure améloblastique-odontoblastique ou prédentine (Mettner and Pliess; 1956).

Chez le rat, on a étudié des lésions dentaires induites par les agents radiomimétiques. Plus spécifiquement, diverses doses d'alcoylants, dont le busulfan, ont été administrées à des rats albinos mâles soit en injection unique ou quotidienne pendant 3 à 5 jours. Le traitement par les alcoylants a produit des symptômes de toxicité de gravité variable dépendamment, de la dose et du composé. Initialement, on a observé une perte de poids aux doses toxiques; la vitesse du gain de poids corporel était comparable à celle des rats témoins pendant 5 à 30 jours, mais un arrêt de croissance secondaire est survenu chez une large proportion de rats traités, typiquement mis en évidence par un plateau et suivi d'une perte de poids marquée. Pendant la période de perte de poids, plusieurs fractures dentaires ont été observées, toutefois, pas de manière constante. Les investigateurs en ont conclu que la sensibilité des tissus formant les dents au busulfan est considérablement moins importante que leur sensibilité aux dérivés aromatiques des moutardes azotées, possiblement en raison de l'absence d'effet cytotoxique du Myleran sur la différenciation des odontoblastes. (Hebborn et. al. 1965).

Effets toxiques sur la reproduction

Certaines données issues d'études menées sur des animaux suggèrent que le busulfan produit des anomalies fœtales et des effets indésirables chez la progéniture, y compris des malformations musculosquelettiques, une réduction du poids pondéral et de la taille, une altération du développement gonadique et des répercussions sur la fertilité.

Le busulfan nuit à la spermatogénèse chez les animaux de laboratoire. Des études limitées chez des animaux femelles indiquent que le busulfan a un effet marqué et irréversible sur la fertilité par la diminution des ovocytes.

Références

1. Broxson EH, Wong R., Laya BF, Stork LC. Portal hypertension (PH) Very slightly soluble in water, alcohol and in ether; freely soluble in acetone and in chloroform.
2. Key NS, Emerson PM, Allan NC, Kelly PMA, Chapman RWG, McGee Jo. Oesophageal varices associated with busulphan - thioguanine combination therapy for chronic myeloid leukemia. *Lancet* 1987; 2/8567: 1050 - 1052.
3. Shepard PC, Fooks J, Gray R, Allan NC. Thioguanine used in maintenance therapy of chronic myeloid leukemia causes non-cirrhotic portal hypertension. Results from MRC CML II Trial comparing busulphan with busulphan and thioguanine. *BR J Haematol* 1991; 79: 185 - 192.
4. Mettner W, Pliess G. Effects of cytostatic drugs on tooth development in albino rats. I. Morphological changes in incisors of growing rats after administration of myleran and dichloren. *Frankfurter Zeitschrift fur Pathologie.* 1956;67(2):96.
5. Hebborn P, Mishra LC, Dalton C and Williams JP. Dental Lesions In Rat Induced By Radiomimetic Agents. *Archives of pathology.* 1965; 80: 110-5.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

MYLERAN^{MD}

Comprimés de busulfan

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à rendre MYLERAN et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de MYLERAN.

Mises en garde et précautions importantes

MYLERAN doit être prescrit uniquement par un professionnel de la santé expérimenté dans l'emploi de médicaments anticancéreux.

Dépression médullaire

On a signalé des cas de grave dépression médullaire irréversible chez des gens sous MYLERAN. Votre professionnel de la santé exigera des analyses sanguines au moins une fois par semaine pendant votre traitement par MYLERAN, afin de surveiller la santé de votre moelle osseuse. Si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes suivants pendant la prise de MYLERAN, veuillez communiquer sans tarder avec votre professionnel de la santé :

- symptômes d'infections, y compris la fièvre, les frissons, le mal de gorge et les ulcères buccaux
- faiblesse, fatigue
- apparition facile d'ecchymoses, saignements de nez, de gencives ou de la bouche, petits points rouges sur la peau
- éruption cutanée
- essoufflement
- pâleur de la peau, des lèvres et des lits unguéaux

Pourquoi MYLERAN est-il utilisé?

- MYLERAN est utilisé chez les adultes pour traiter la leucémie granulocytaire chronique (myélocytaire, myéloïde) et pour en prévenir l'évolution. La leucémie granulocytaire chronique (myélocytaire, myéloïde) est un cancer qui se développe dans certaines cellules souches hématopoïétiques (qui fabriquent le sang) qu'on retrouve dans la moelle osseuse.
- MYLERAN peut être utilisé chez des patients qui n'ont pas fait l'objet d'aucun traitement.
- MYLERAN peut également être utilisé chez les patients ayant préalablement eu recours à un traitement par radiation ou thérapie par P₃₂.

Emploi chez les enfants

On ne doit pas administrer MYLERAN aux enfants. Chez les enfants atteints de leucémie granulocytaire (myélogène) chronique qui ont reçu MYLERAN avant une greffe de cellules souches (moëlle osseuse), on a observé des problèmes dentaires, y compris des taches blanches, des trous et des rainures sur les dents.

Comment MYLERAN agit-il?

MYLERAN appartient à un groupe de médicaments anticancéreux appelés agents alcoylants. Ces médicaments fonctionnent en empêchant les cellules cancéreuses de croître et de se diviser.

Quels sont les ingrédients de MYLERAN?

Ingrédients médicinaux : busulfan

Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre, hypromellose (hydroxypropylméthylcellulose), stéarate de magnésium, amidon prégélifié, dioxyde de titane et triacétine.

MYLERAN est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés, 2 mg

Ne prenez pas MYLERAN si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au busulfan ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant.
- vous avez une faible numération de neutrophiles (globules blancs) ou de plaquettes.
- votre cancer a démontré une résistance au busulfan, l'ingrédient médicamenteux dans MYLERAN

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MYLERAN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez de faibles numérations de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes.
- vous souffrez de thalassémie, un trouble sanguin.
- vous avez reçu de la radiothérapie ou de la chimiothérapie par le passé, ou vous récupérez d'une chimiothérapie récente.
- vous recevez, ou avez reçu dernièrement, des vaccins vivants, comme les vaccins oraux contre la polio, ou les vaccins pour la rougeole, les oreillons et la rubéole.
- vous avez subi une greffe de cellules souches.
- vous souffrez d'une maladie pulmonaire chronique.
- vous avez ou avez eu des troubles respiratoires ou pulmonaires.
- vous êtes épileptique ou vous souffrez d'un traumatisme crânien ou vous prenez des médicaments qui peuvent provoquer des crises convulsives.
- vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles rénaux ou hépatiques.
- vous allaitez ou planifiez d'allaiter. Vous ne devez pas allaiter pendant la prise de MYLERAN. Parlez à votre professionnel de la santé de la meilleure façon d'alimenter votre bébé pendant votre traitement par MYLERAN.
- vous êtes enceinte ou vous planifiez une grossesse. Vous ne devez pas tomber enceinte pendant votre traitement par MYLERAN. Si vous pensez que vous pourriez être enceinte, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Autres mises en garde à connaître :

Contraception chez les hommes et les femmes

- Les hommes et les femmes doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant la prise de MYLERAN.
- Vous ne devez pas tomber enceinte ni engendrer un enfant pendant un traitement par MYLERAN, car MYLERAN peut être nocif pour votre bébé ou le bébé de votre partenaire.

- Parlez à votre professionnel de la santé des méthodes de contraception qui vous conviennent le mieux pendant que vous prenez MYLERAN.

Fertilité chez les hommes et les femmes

- MYLERAN peut causer de l'infertilité tant chez les femmes que chez les hommes.
- Ceci signifie que vous ne pourrez peut-être plus tomber enceinte ou engendrer un enfant une fois que vous aurez terminé votre traitement par MYLERAN.
- Vous devriez discuter des façons de préserver votre fertilité avec votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre MYLERAN.
- Les patients de sexe masculin devraient envisager la préservation de sperme avant de commencer à prendre MYLERAN.

Analyses sanguines

- Votre professionnel de la santé vous fera des analyses sanguines hebdomadaires pendant votre traitement par MYLERAN.
- Les analyses sanguines servent à déceler certains effets secondaires possibles et à voir comment vous répondez à MYLERAN.
- Si vous manquez un rendez-vous pour des prises de sang, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé pour fixer un nouveau rendez-vous.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MYLERAN^{MD} :

- l'itraconazole et le métronidazole, utilisés pour traiter les infections fongiques
- les autres médicaments anticancéreux et les médicaments qui suppriment le système immunitaire, comme la thioguanine, la cyclophosphamide
- le paracétamol, utilisé pour traiter la douleur et la fièvre
- la phénytoïne, utilisée pour prévenir les crises convulsives
- les vaccins constitués d'organismes vivants comme les vaccins suivants : vaccin oral contre la polio, vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. MYLERAN peut réduire la capacité de votre organisme à combattre les infections.

Comment prendre MYLERAN :

- Votre professionnel de la santé vous indiquera comment prendre MYLERAN. Suivez toujours ces instructions.
- Ne scindez pas les comprimés. Avalez-les entiers avec de l'eau.

Dose habituelle pour adultes :

- Votre professionnel de la santé vous dira combien de MYLERAN prendre et à quel moment le prendre selon votre taille et votre poids corporel.
- Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose d'après les résultats de vos analyses sanguines et selon tout effet secondaire que vous pourriez présenter.
- La dose quotidienne maximale est de 4 mg.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de MYLERAN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose de MYLERAN à l'heure habituelle, prenez-la dès que vous vous en souvenez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée. Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYLERAN?

En prenant MYLERAN, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Faibles taux de globules blancs (leucopénie) : fièvre, signes d'infection (mal de gorge, bouche sensible, miction douloureuse, sang dans les urines)		√	
Faibles taux de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie) : saignements, comme les saignements de nez ou des gencives and facilité à faire des bleus (ecchymoses)			√
Syndrome de la pneumonie : symptômes ressemblant à ceux de la pneumonie (comme fièvre, frissons, toux sèche, dyspnée, difficulté à respirer ou respiration lourde, taux anormalement bas d'oxygène dans le sang		√	
Problèmes d'ordre sexuel : - Chez les femmes : fertilité réduite, absence de règles, ménopause précoce (règles irrégulières ou absentes, sécheresse vaginale, bouffées		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
de chaleur, frissons, sueurs nocturnes) - Chez les filles : puberté retardée ou absente - Chez les garçons et les hommes : production de sperme retardée, réduite ou arrêtée, réduction de la taille des testicules			
Nausée, vomissements, diarrhée, ulcères buccaux	√		
Problèmes hépatiques : jaunissement du blanc des yeux ou de la peau (jaunisse), démangeaisons, urine foncée, selles pâles, augmentation du tour de taille, gain de poids, enflure et douleur abdominale, perte d'appétit, essoufflement		√	
FRÉQUENTS Problèmes cardiaques : anxiété et agitation, hypotension, (sensation de tête légère, étourdissement et évanouissement, surtout lorsqu'on se relève d'une position allongée ou assise), faiblesse, douleur thoracique, trouble respiratoire, étourdissement ou perte de conscience		√	
Leucémie secondaire (un autre cancer du sang différent de celui que vous traitez par MYLERAN) : fatigue, fièvre ou sueurs nocturnes, douleur osseuse/articulaire, infection et ecchymoses/saignements.		√	
Inflammation des poumons : essoufflement, toux, fièvre		√	
Alopécie : perte de cheveux		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Changements de couleur de la peau : apparition de plaques de peau foncée, surtout sur le cou, dans la partie supérieure du tronc, les mamelons, l'abdomen et les plis dans le creux de la main		√	
Inflammation de la vessie : sang dans les urines, mictions douloureuses		√	
RARE Syndrome de Sjögren : les deux symptômes les plus courants sont la sécheresse des yeux et de la bouche. Autres symptômes : douleur et enflure articulaires, enflure des glandes salivaires, éruption cutanée ou peau sèche, sécheresse vaginale, fatigue prolongée.		√	
Anémie aplasique (grave chute du nombre de globules rouges) : fatigue, faiblesse, ecchymoses, infections			√
Crises convulsives		√	
Cataractes ou autres troubles oculaires : vision brouillée, les couleurs semblent fades, éblouissement par les lampes ou les phares, vision double		√	
Réactions cutanées : peau sèche, éruption cutanée, démangeaisons, bosses, cloques, peau fragile, lèvres ou coins de la bouche craquelées Érythème noueux : bosses rouges, douloureuses, sensibles au toucher le plus souvent situées à l'avant des jambes, sous le genou		√	
Fibrose pulmonaire (tissu pulmonaire cicatrisé) : essoufflement, surtout durant ou		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
après une activité physique, toux, fatigue persistante, inconfort thoracique, perte de poids, fièvre légère			
TRÈS RARE Myasthénie grave : faiblesse et fatigue rapide de tout muscle sous votre contrôle volontaire, entraînant des paupières tombantes et une difficulté à parler et à avaler ou à utiliser vos bras et vos jambes		√	
Gynécomastie : hypertrophie des tissus mammaires chez l'homme	√		
FRÉQUENCE INCONNUE Dépression médullaire : infections (fièvre, frissons, mal de gorge, ulcères buccaux), faiblesse, fatigue, facilité à faire des bleus (ecchymoses), saignement de nez, de gencives ou de la bouche, petits points rouges sur la peau, éruption cutanée, essoufflement, pâleur de la peau, des lèvres et des lits unguéaux.		√	
Glossite : langue enflée et enflammée, difficultés à parler, à mâcher ou à avaler, surtout si vous avez des plaies sur la langue		√	
Fibrose endocardique (épaississement du muscle du cœur) : difficulté respiratoire, geignements en respirant, toux, rythme cardiaque irrégulier, douleur thoracique		√	
Impuissance : incapacité à avoir ou à maintenir une érection	√		
Varices œsophagiques : sang dans les vomissements, selles noires, goudronneuses ou		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
sanguinolentes, sensation de tête légère			
Insuffisance surrénale : faiblesse, extrême fatigue, perte de poids, nausée, vomissements, plaques de peau foncée		√	
Hypoplasie dentaire (chez les enfants) : Points blancs, cavités et sillons sur la surface extérieure des dents; une ou plusieurs dents peuvent sembler plus petites qu'à la normale; absence de dents permanentes		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclarations des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site web des [déclarations des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

On doit conserver les comprimés MYLERAN^{MD} entre 15 °C and 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MYLERAN^{MD}, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le [site web de Santé Canada](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); le site web du fabricant <http://www.aspenpharma.ca/>, ou en téléphonant le 1-844-330-1213.

Le présent dépliant a été rédigé par Aspen Pharmacare Canada Inc.

Dernière révision : le 02 janvier 2025