

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 30/05/2013

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**MYLERAN 2 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Busulfan ..... 2  
mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, gravé «GXEF3» sur une face et «M» sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

MYLERAN est indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements et pour la préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Leucémie myéloïde chronique

##### • Chez l'adulte

#### Traitement d'induction

La posologie est de 0,06 mg/kg/jour avec une dose initiale maximale de 4 mg/jour, qui peut être administrée en une seule prise.

La réponse au traitement par MYLERAN varie d'un sujet à l'autre. Dans certains cas, l'effet myélotoxique peut être sévère.

La numération-formule sanguine doit être étroitement surveillée: au moins une fois par semaine pendant la phase d'induction.

Une augmentation de la posologie peut être envisagée, seulement si la réponse obtenue après 3 semaines de traitement reste insuffisante.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que le taux de leucocytes totaux soit compris entre 15 et 25.10<sup>9</sup>/l (généralement après 12 à 20 semaines de traitement).

Le traitement peut alors être interrompu, le taux de leucocytes totaux pouvant continuer à chuter encore pendant les 2 semaines suivantes.

Si le traitement est poursuivi après la chute du taux de leucocytes totaux ou si l'on continue à traiter des patients dont le taux de plaquettes est inférieur à 100.10<sup>9</sup>/l, il existe un risque réel d'aplasie médullaire prolongée voire irréversible.

#### Traitement d'entretien

La rémission de la leucémie peut se maintenir pendant de longues périodes sans que la reprise du traitement soit nécessaire. Des cures de MYLERAN sont réinstaurées lorsque le nombre de leucocytes atteint 50.10<sup>9</sup>/l ou lorsque les symptômes réapparaissent.

Un traitement d'entretien peut être donné en continu, surtout quand la durée des périodes de rémission, en

l'absence de traitement, est courte. La posologie usuelle pendant la phase d'entretien est de 0,5 à 2 mg par jour mais dans certains cas, cette posologie peut encore être réduite.<sup>9</sup>

L'objectif est de maintenir le taux de leucocytes entre 10 et 15.10<sup>9</sup>/l. Le contrôle de la numération formule sanguine est à effectuer au moins toutes les 4 semaines.

La posologie d'entretien peut aussi être administrée de façon séquentielle (quelques jours par semaine). De plus faibles doses de MYLERAN doivent être utilisées en cas d'associations à d'autres agents cytotoxiques.

#### • Chez l'enfant

La leucémie myéloïde chronique est rare à cet âge.

MYLERAN peut être utilisé pour traiter les formes avec chromosome Philadelphie positif. Les formes avec chromosome Philadelphie négatif répondent peu au traitement.

### **Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques**

#### • Chez l'adulte

La posologie usuelle est de 1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours (soit une dose totale de 16 mg/kg).

#### • Chez l'enfant de moins de 30 kg

La posologie usuelle est de 480 mg/m<sup>2</sup> en 16 prises de 30 mg/m<sup>2</sup>.

Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 600 mg/m<sup>2</sup> ([cf. 5.2 Propriétés pharmacocinétiques](#)).

### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué:

- en cas de résistance antérieure de la maladie au busulfan,
- en cas d'antécédent d'hypersensibilité au busulfan,
- en association avec:
  - le vaccin contre la fièvre jaune,
  - la phénytoïne à visée prophylactique. ([voir rubrique 4.5](#)),

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'itraconazole et les vaccins vivants atténués.

A fortes doses, il est déconseillé en association avec le métronidazole ([voir rubrique 4.4](#) et [voir rubrique 4.5](#)).

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

MYLERAN est un cytotoxique particulièrement actif, qui nécessite une stricte surveillance médicale.

Le traitement par MYLERAN doit être interrompu en cas d'apparition d'une toxicité pulmonaire.

La prise de MYLERAN ne doit pas être associée à une radiothérapie, ni lui succéder de façon trop rapprochée.

Si une anesthésie est nécessaire chez des patients présentant un risque de toxicité pulmonaire, la concentration en oxygène inspiré doit être aussi faible que possible et une attention particulière aux soins respiratoires doit être portée en postopératoire.

Chez les patients atteints d'une leucémie myéloïde chronique, il existe souvent une hyperuricémie et/ou une hyperuricosurie. Ces troubles doivent être corrigés avant de débiter le traitement par MYLERAN. Au cours du traitement par le MYLERAN, l'hyperuricémie et le risque de néphropathie uratique doivent être prévenus par une prophylaxie adéquate comprenant une hydratation suffisante et un traitement par l'allopurinol.

Il est impératif de surveiller attentivement la formule sanguine lors du traitement afin d'éviter la survenue d'une myélosuppression trop importante et le risque d'aplasie médullaire irréversible.

Chez les patients traités par de fortes doses de Myleran, la prévention des convulsions par benzodiazépines doit être systématique.

En cas de traitement concomitant par l'itraconazole par voie systémique, il est conseillé d'interrompre

l'itraconazole pendant 4 jours ([voir rubrique 4.5](#)).

L'administration concomitante de fortes doses de busulfan et de métronidazole est déconseillée. Si elle ne peut être évitée, il conviendra de surveiller les signes de toxicité, notamment muqueux ou hépatique, liés au busulfan ([voir rubrique 4.5](#)).

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### **Interactions communes à tous les cytotoxiques**

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

##### ***Associations contre-indiquées***

**+ Phénytoïne** (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux).

Décrit pour busulfan, ifosfamide, étoposide, téniposide.

Risque de majoration de la neurotoxicité (busulfan, ifosfamide) ou de perte d'efficacité du cytotoxique (étoposide, téniposide) par augmentation du métabolisme hépatique du cytotoxique par la phénytoïne.

**+ Vaccin contre la fièvre jaune :**

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

##### ***Associations déconseillées***

**+ Vaccins vivants atténués** (sauf fièvre jaune).

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

##### ***Associations faisant l'objet de précautions d'emploi***

**+ Phénytoïne** (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie).

Décrit pour busulfan, ifosfamide, étoposide, téniposide.

Risque de majoration de la neurotoxicité (busulfan, ifosfamide) ou de perte d'efficacité du cytotoxique (étoposide, téniposide) par augmentation du métabolisme hépatique du cytotoxique par la phénytoïne.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'anticancéreux.

De plus pour le busulfan (proconvulsivant), associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

##### ***Associations à prendre en compte***

**+ Ciclosporine** (décrit pour doxorubicine, étoposide).

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

**+ Tacrolimus** (par extrapolation à partir de la ciclosporine).

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

##### **Interactions spécifiques au busulfan**

##### ***Associations déconseillées***

**+ Itraconazole**

Réduction de la clairance du busulfan de 20 %.

Interrompre le traitement par itraconazole pendant 4 jours.

**+ Métronidazole**

Il a été rapporté que le métronidazole augmente les  $C_{\min}$  du busulfan d'environ 80 % lorsque celui-ci est administré à de fortes doses.

Par conséquent, la co-administration du busulfan à fortes doses avec l'itraconazole ou le métronidazole est associée à un risque accru de toxicité du busulfan ([cf. 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi](#)).

#### 4.6. Grossesse et allaitement

##### Grossesse

Comme lors de tout traitement par un cytotoxique, des précautions adéquates de contraception devront être prises si l'un des partenaires est traité par MYLERAN.

L'utilisation de MYLERAN est déconseillée pendant la grossesse, particulièrement pendant le premier trimestre. A chaque fois, il faudra évaluer les bénéfices attendus du traitement pour la mère par rapport aux risques encourus par le fœtus.

MYLERAN est tératogène chez l'animal ([cf. 5.3 Données de sécurité précliniques](#)) et potentiellement tératogène chez l'homme. Quelques rares cas d'anomalies congénitales non nécessairement attribuables au MYLERAN ont été observées. Une exposition pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre peut être associée à un retard de croissance intra-utérin.

##### Allaitement

Le passage éventuel de MYLERAN ou de ses métabolites dans le lait maternel est inconnu. L'allaitement est déconseillé chez les mères traitées par MYLERAN.

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

#### 4.8. Effets indésirables

*Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en: très fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ).*

- **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées**

*Fréquent:*

Leucémie aiguë secondaire ([voir rubrique 5.3](#)).

- **Affections hématologiques et du système lymphatique**

*Très fréquent:*

Le principal effet indésirable lors du traitement par MYLERAN est l'insuffisance médullaire dose dépendante qui se manifeste notamment par une thrombopénie, leucopénie, anémie, et aux plus fortes doses par une agranulocytose.

*Rare:*

Des aplasies médullaires (parfois irréversibles) ont été rarement rapportées, elle surviennent souvent après un traitement à long terme aux doses conventionnelles mais aussi après des doses élevées.

- **Affections gastro-intestinales**

*Très fréquent:*

Effets gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée et ulcérations buccales à fortes doses.

*Rare:*

Des effets gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, et diarrhées ont été rarement signalés lors de l'administration de doses conventionnelles. Ces troubles peuvent être atténués en répartissant le traitement en plusieurs prises.

- **Affections des organes de reproduction et du sein** ([voir rubrique 5.3](#))

*Très fréquent:*

- Chez la femme adulte, pour des doses élevées, une insuffisance ovarienne avec aménorrhée et symptômes ménopausiques peut survenir.
- Chez les jeunes filles et les pré-adolescentes: pour des doses élevées, une insuffisance ovarienne sévère et persistante peut se produire pouvant empêcher l'apparition de la puberté.
- Chez l'homme, des observations de stérilité, d'azoospermie et d'atrophie testiculaire ont été signalées.

*Peu fréquent:*

Chez la femme adulte, à doses conventionnelles, une insuffisance ovarienne avec aménorrhée et symptômes ménopausiques peut survenir. Dans de rares cas, la fonction ovarienne est redevenue normale malgré la poursuite du traitement.

*Très rare:*

Gynécomastie.

Des expériences chez l'animal ont montré que le busulfan a une toxicité sur la reproduction.

• **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

La toxicité pulmonaire lors de traitement à hautes doses ou à doses conventionnelles se manifeste par une toux non productive et non spécifique, une dyspnée et une hypoxie avec anomalies physiologiques pulmonaires. La toxicité pulmonaire du MYLERAN peut être aggravée par une radiothérapie ultérieure et/ou par d'autres agents cytotoxiques. La toxicité pulmonaire est de mauvais pronostic en dépit de l'arrêt de MYLERAN.

*Fréquent:*

Un syndrome de pneumonie idiopathique peut s'observer après utilisation à hautes doses. Il s'agit d'un tableau de pneumonie diffuse non infectieuse qui survient généralement dans les 3 mois après utilisation du busulfan à hautes doses dans la préparation à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogénique ou autologue.

Une hémorragie alvéolaire diffuse peut être découverte dans certains cas après lavage bronchoalvéolaire.

La radiographie ou le scanner thoracique montre des infiltrats diffus ou focaux non spécifiques. La biopsie montre une pneumonie interstitielle, une atteinte alvéolaire diffuse et parfois une fibrose.

Une pneumopathie interstitielle peut survenir à doses conventionnelles et après un traitement prolongé de plusieurs années, et se compliquer d'une fibrose pulmonaire. La survenue de cette toxicité pulmonaire est en général insidieuse mais elle peut être parfois aiguë.

Les caractéristiques histologiques comportent des modifications atypiques de l'épithélium alvéolaire et bronchiolaire, et la présence de cellules géantes avec des noyaux de grande taille, riches en chromatine. L'atteinte pulmonaire peut se compliquer de surinfections.

Des cas d'ossification et de calcification dystrophique du tissu pulmonaire ont également été rapportés.

• **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

*Fréquent:*

Alopécie à fortes doses. Hyperpigmentation.

*Rare:*

Urticaire, érythème polymorphe, érythème noueux, alopécie, porphyrie cutanée tardive, éruption cutanée, sécheresse et fragilité excessive de la peau, sécheresse buccale et chéilite. Un syndrome de Sjogren's a été signalé.

La prise d'une forte dose de MYLERAN juste avant une radiothérapie peut augmenter l'intensité de la radiodermite.

L'hyperpigmentation est l'effet cutané le plus fréquent: elle survient chez 5 à 10 % des patients, en particulier chez les sujets ayant la peau brune. Elle est souvent plus marquée au niveau du cou, du thorax, des mamelons, des plis abdominaux et palmaires. Cette hyperpigmentation peut faire partie d'un tableau clinique pouvant évoquer une insuffisance surrénalienne (cf. Troubles généraux et anomalies au site d'administration).

• **Affections hépatobiliaires**

*Très fréquent:*

Après administration de fortes doses de MYLERAN, en particulier lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques, ont été observés hyperbilirubinémie, ictère, syndrome veino-occlusif hépatique et fibrose

sinusoïdale centrolobulaire avec atrophie et nécrose hépatocellulaires ([cf. 4.4. Mises en gardes et précautions particulières d'emploi](#) et [4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction](#)).

*Rare:*

Aux doses conventionnelles, MYLERAN paraît dénué de toxicité hépatique significative; quelques cas d'ictère cholestatique et d'anomalies du bilan hépatique ont été toutefois signalés. Une analyse rétrospective de rapports d'autopsie de patients traités par de faibles doses de MYLERAN pendant au moins 2 ans pour une leucémie myéloïde chronique, a mis en évidence une fibrose sinusoïdale centrolobulaire.

• **Affections oculaires**

*Rare:*

Des altérations du cristallin et des cataractes parfois bilatérales ont été observées. Un amincissement de la cornée a été observé chez un patient qui avait reçu une forte dose de MYLERAN avant une transplantation de moëlle osseuse.

• **Affections du système nerveux**

*Rare:*

Convulsions chez des patients traités par de fortes doses de MYLERAN, ([voir rubrique 4.4](#)).

• **Affections cardiaques**

Des cas de tamponnade cardiaque ont été observés chez des patients thalassémiques ayant reçu du busulfan et du cyclophosphamide dans le cadre d'une préparation à la transplantation médullaire.

• **Affections du rein et des voies urinaires**

*Fréquent:*

Cystite hémorragique à fortes doses, en association au cyclophosphamide.

• **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Dysplasie épithéliale étendue.

Diverses altérations histologiques et cytologiques dont des dysplasies du col utérin, des dysplasies bronchiques et de divers épithéliums. La plupart de ces anomalies sont survenues après un traitement prolongé; toutefois des altérations transitoires ont été signalées après un traitement court mais à forte dose.

*Très rare:*

Après traitement prolongé, tableau clinique pouvant évoquer une insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison). Le patient présente une asthénie, une anorexie, une perte de poids, des nausées et vomissements et une hyperpigmentation de la peau, mais il ne présente pas de signes biologiques d'insuffisance surrénalienne, ni d'hyperpigmentation des muqueuses, ni perte des cheveux. Ces symptômes disparaissent parfois à l'arrêt du traitement.

## 4.9. Surdosage

**Symptômes:**

La toxicité aiguë de MYLERAN chez l'homme se manifeste par sa toxicité médullaire dose-limitante ([voir rubrique 4.8](#)).

L'effet principal d'un surdosage chronique est l'insuffisance médullaire et la pancytopénie.

Si de fortes doses de MYLERAN sont utilisées lors d'une greffe de moëlle osseuse, la toxicité gastro-intestinale devient alors dose-limitante avec stomatite, nausées, vomissements, diarrhées et anorexie.

L'effet principal d'un surdosage chronique est l'insuffisance médullaire et la pancytopénie.

**Traitement:**

Il n'y a pas d'antidote connu. Un cas de surdosage ayant été traité avec succès par dialyse, il convient d'envisager son utilisation en cas de surdosage. Le traitement sera symptomatique avec transfusion sanguine si nécessaire.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **Agents alkylants - alkylsulfonates**

Classe ATC: **L01AB01**.

Le busulfan est un agent alkylant. Il semble que sa fixation à l'ADN joue un rôle dans son mode d'action. Des dérivés di-guanyl ont été isolés. Mais la formation de pontages entre les brins n'a pas été clairement démontrée.

La raison de l'effet sélectif du busulfan sur la granulocytopoïèse n'est pas complètement connue.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La biodisponibilité orale du busulfan est soumise à une forte variabilité intra-individuelle comprise entre 47 et 103 % (68 % en moyenne) chez l'adulte.

L'aire sous la courbe (AUC) et la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) du busulfan sont linéairement dose-dépendantes. Après administration d'une dose unique de 2 mg de busulfan par voie orale, l'AUC et la  $C_{max}$  du busulfan étaient respectivement de  $125 \pm 17$  ng.h/ml et  $28 \pm$  ng/ml.

Un Tlag jusqu'à 2 heures entre l'administration du busulfan et sa détection dans le plasma a été rapporté.

### Traitement à fortes doses

Le busulfan était dosé soit par couplage chromatographie gazeuse/chromatographie liquide avec détection par capture d'électrons, soit par chromatographie liquide à haute performance (CLHP).

Après administration orale d'une forte dose de busulfan (1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours), les AUC et  $C_{max}$  sont très variables chez les adultes. Elles étaient respectivement de 8 260 ng.h/ml (intervalle de 2 484 à 21 090) et 1 047 ng/ml (intervalle de 295 à 2 558) par HPLC et de 6 135 ng.h/ml (intervalle de 3 978 à 12 304) et 1 980 ng/ml (intervalle de 894 à 3 800) par chromatographie gazeuse.

### Distribution

Le busulfan a un volume de distribution de  $0,64 \pm 0,12$  l/kg chez l'adulte.

Administré à fortes doses, le busulfan passe dans le liquide céphalorachidien, le rapport moyen liquide céphalorachidien/plasma, étant de 1,3. Le rapport salive/plasma est de 1,1.

La quantité de busulfan liée de façon réversible aux protéines plasmatiques a tantôt été trouvée non significative, tantôt de l'ordre de 55 %. Les pourcentages de liaison irréversible aux cellules sanguines et aux protéines plasmatiques sont respectivement de 47 % et 32 %.

### Métabolisme

Le métabolisme du busulfan implique une réaction avec le glutathion, médiée par la glutathion-S-transférase au niveau du foie.

Chez les patients traités avec de fortes doses de busulfan, les métabolites urinaires retrouvés sont les suivants: 3-hydroxysulpholane, tétrahydrothiophène 1-oxyde et sulpholane.

### Élimination

Le busulfan a une demi-vie d'élimination moyenne comprise entre 2,3 et 2,8 heures. Le busulfan présente une clairance comprise entre 2,4 à 2,6 ml/min/kg chez des sujets adultes. Il a été rapporté que la demi-vie d'élimination du busulfan diminue en doses répétées, suggérant que le busulfan induit potentiellement son propre métabolisme.

Une très faible quantité de busulfan (1 à 2 %) est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

### Populations spéciales de patients

La biodisponibilité orale du busulfan est soumise à une forte variabilité intra-individuelle comprise entre 22 et 120 % (80 % en moyenne) chez l'enfant.

A la posologie de 1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours, la clairance plasmatique est 2 à 4 fois plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte. L'administration en fonction de la surface corporelle chez l'enfant a été évaluée et donne des valeurs d'AUC et  $C_{max}$  semblables à celles observées chez l'adulte. L'aire sous la courbe chez les enfants de moins de 15 ans et chez les enfants de moins de 3 ans représente respectivement la moitié et le quart de celle des adultes.

Le volume de distribution du busulfan a été évalué à  $1,15 \pm 0,52$  l/kg chez les enfants.

Lorsque le busulfan est administré à la dose de 1 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours, le rapport liquide céphalorachidien/plasma est de 1,02. Cependant, lorsqu'une dose de 37,5 mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 heures pendant 4 jours a été administrée, ce rapport était de 1,39.



## **Patients obèses**

Il a été démontré que la clairance du busulfan est augmentée en cas d'obésité. L'administration basée sur la surface corporelle ou ajustée au poids corporel idéal devrait être prise en considération chez les patients obèses.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

### **Potentiel mutagène**

*In vitro*, MYLERAN est mutagène sur différents tests: bactéries (test Ames), champignons, drosophiles et cultures cellulaires extraites de lymphomes de souris.

*In vivo*, des études cytogénétiques chez les rongeurs ont mis en évidence une augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques après traitement par MYLERAN, à la fois sur les cellules germinales et les cellules somatiques.

Diverses aberrations chromosomiques ont été observées chez des sujets traités par MYLERAN.

### **Potentiel cancérigène**

Sur la base d'études à court terme, MYLERAN a été classé comme potentiellement cancérigène.

L'Organisation Mondiale de la Santé a montré qu'il existe un lien entre l'exposition au busulfan et le cancer.

Des dysplasies épithéliales accompagnées d'altérations ressemblant à des lésions précancéreuses ont été observées chez des patients traités au long cours par MYLERAN. Un certain nombre de tumeurs malignes a été observé chez des patients traités par MYLERAN.

On pense que MYLERAN, comme d'autres agents alkylants, provoque des leucémies. Lors d'une étude contrôlée prospective, MYLERAN a été administré pendant 2 ans en tant qu'adjuvant de la chirurgie du cancer pulmonaire. Un suivi à long terme a montré une augmentation de l'incidence des leucémies aiguës par rapport au groupe traité par le placebo. L'incidence des tumeurs solides n'a pas été augmentée.

### **Tératogénicité**

MYLERAN est tératogène chez le rongeur.

### **Fertilité**

Des expériences chez l'animal ont montré que MYLERAN interfère avec la spermatogenèse chez le mâle et avec la fertilité chez les femelles, via une diminution prononcée et irréversible du nombre d'ovocytes.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Lactose anhydre, amidon de maïs, stéarate de magnésium, Opadry blanc OY-S-7322 (hypromellose, dioxyde de titane, triacétine).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

25 comprimés en flacon (verre brun) fermé par un bouchon en polyéthylène.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Ne pas broyer les comprimés.

Toutes les mesures doivent être prises pour éviter l'effritement des comprimés.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**



**aspen pharma trading limited**

12/13 Exchange Place

custom house dock

i.f.s.c

dublin 1

irlande

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 369 231-7: 25 comprimés en flacon (verre brun).

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.