

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myleran® 2 mg Filmtabletten
Busulfan

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2 mg Busulfan.

Sonstige Bestandteile:
Enthält Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, runde, mit einem Filmüberzug versehene, bikonvexe Filmtabletten. Auf einer Tablettenseite tragen sie die Prägung „GX EF3“, auf der anderen Seite ein „M“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Chronische myeloische Leukämie (CML): Palliative Behandlung in der chronischen Phase der Erkrankung nach Versagen einer Primärtherapie (üblicherweise mit Hydroxyurea).
- Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation: Myleran ist zur Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei Patienten angezeigt, wenn die Kombination aus hochdosiertem Busulfan und Cyclophosphamid als die am besten geeignete Behandlungsmöglichkeit erachtet wird.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Busulfan ist eine zytotoxische Substanz und sollte deshalb nur von einem in der Onkologie erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Busulfan wird in Therapiezyklen oder kontinuierlich verabreicht. Die Dosis muss individuell für jeden Patienten unter enger klinischer und hämatologischer Kontrolle angepasst werden. Besondere Aufmerksamkeit muss im Rahmen des Monitoring dem Blutbild gelten, um eine überschießende Myelosuppression zu vermeiden und das Risiko irreversibler Knochenmarkaplasien zu minimieren zu können.

Sollte dabei ein Patient eine durchschnittliche Tagesdosis benötigen, die unterhalb der angegebenen Wirkstoffkonzentration der Myleran 2 mg Filmtabletten liegt, kann dies durch das Einlegen eines oder mehrerer therapiefreier Tage in das Behandlungsschema erreicht werden. Die Filmtabletten sollten nicht geteilt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Übergewichtige Patienten

Bei übergewichtigen Patienten sollte eine Dosierung nach adjustiertem Idealgewicht (AIBW) in Betracht gezogen werden.

Das Idealgewicht (IBW) wird wie folgt berechnet:

IBW Männer (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{Körperhöhe in cm} - 152)$;

IBW Frauen (kg) = $45 + 0,91 \times (\text{Körperhöhe in cm} - 152)$.

Das adjustierte Idealgewicht (AIBW) wird wie folgt berechnet:

$AIBW = IBW + 0,25 \times (\text{tatsächliches Körpergewicht} - IBW)$.

Weitere Hinweise zu Behandlungsschemata sollten der Literatur entnommen werden.

Chronische myeloische Leukämie

Remissionseinleitung bei Erwachsenen

Für die Remissionseinleitung werden Tagesdosen von 0,06 mg/kg Körpergewicht (KG) empfohlen. Dabei sollte die Tagesdosis 4 mg nicht überschreiten.

Das individuelle Ansprechen auf Busulfan kann sehr unterschiedlich sein. Bei einem kleinen Teil der Patienten kann das Knochenmark sehr empfindlich reagieren (siehe Abschnitt 4.4).

Die Blutwerte sollten während der Remissionseinleitung mindestens in wöchentlichen Abständen kontrolliert werden. Eine Dosiserhöhung sollte erst dann durchgeführt werden, wenn nach 3 Wochen keine ausreichende Wirkung eintritt.

Da der zytoreduktive Effekt einerseits erst nach 10 bis 15 Tagen einsetzt, andererseits aber noch einige Wochen nach Absetzen anhält, muss Busulfan in der Remissionseinleitung der chronischen myeloischen Leukämie bereits vor Erreichen normaler Leukozytenwerte, d.h. bei Werten von 15.000 bis 25.000 Leukozyten/mm³ (gewöhnlich nach 12 bis 20 Wochen), abgesetzt werden. Während der folgenden 2 Wochen können die Leukozytenwerte weiter abfallen.

Wenn während dieser Phase mit der Anfangsdosis weiterbehandelt wird, kann es zu einer lang andauernden und möglicherweise irreversiblen Knochenmarkaplasie kommen. Dies gilt auch, wenn nach einem Absinken der Thrombozytenwerte unter 100.000/mm³ mit Busulfan weiterbehandelt wird.

Erhaltungstherapie bei Erwachsenen

Bereits nach der Remissionseinleitung kann die Leukämie auch ohne weitere Busulfan-Behandlung für längere Zeit unter Kontrolle gehalten werden. Weitere Behandlungskurse werden üblicherweise durchgeführt, wenn die Leukozytenwerte auf 50.000/mm³ angestiegen sind oder wenn erneut Symptome der Erkrankung auftreten.

Einige onkologische Zentren bevorzugen die kontinuierliche Erhaltungstherapie. Diese ist insbesondere dann praktikabler, wenn die therapiefreien Remissionsphasen nur kurz sind.

Angestrebt werden sollte, die Leukozytenzahlen im Bereich zwischen 10.000 und 15.000/mm³ zu halten. Das Blutbild muss mindestens alle vier Wochen kontrolliert werden. In der Erhaltungstherapie beträgt die durchschnittliche Tagesdosis 0,5 bis 2 mg Busulfan, sie kann im Einzelfall auch niedriger sein. Sollte ein Patient eine durchschnittliche Tagesdosis von weniger als 2 mg Busulfan (Wirkstoffgehalt einer Myleran 2 mg Filmtablette) benötigen, kann dies durch Einfügen eines oder mehrerer behandlungsfreier Tage in das Therapie-schemata erreicht werden.

Kinder

Die chronische myeloische Leukämie tritt im Kindesalter selten auf. Busulfan kann beim Philadelphia Chromosom-positiv-Typ (PH¹+) angewendet werden, die PH¹-negative Form spricht dagegen nur schlecht an.

Hinweis:

Wenn gleichzeitig andere zytotoxische Substanzen angewendet werden, sollten niedrigere Busulfan-Dosen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Konditionierung vor einer hämopoetischen Stammzelltransplantation

Erwachsene

Die empfohlene Busulfan-Dosis beträgt für erwachsene Patienten 1 mg/kg KG alle 6 Stunden über 4 Tage, beginnend 7 Tage vor Transplantation. Üblicherweise werden 60 mg/kg KG Cyclophosphamid über 2 Tage 24 Stunden nach der letzten Dosis an Busulfan gegeben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder unter 18 Jahre

Die empfohlene Busulfan-Dosis liegt kumuliert im Bereich von 480 bis 600 mg/m² (siehe Abschnitt 5.2). Das übliche Dosierungsschema für die Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation beträgt 30 bis 37,5 mg/m² alle 6 Stunden über 4 Tage.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Daher sollte Busulfan nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Dosierung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Es wurden keine Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Daher sollte Busulfan nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Busulfan darf nicht angewendet werden bei Panzytopenie.

Die Anwendung von Myleran in der Stillzeit ist kontraindiziert.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann potenziell Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hervorrufen. Daher werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Busulfan ist sofort abzusetzen, wenn sich eine Schädigung der Lunge zeigt (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit einer möglichen Lungenschädigung sollte, falls eine Anästhesie erforderlich wird, die Sauerstoffkonzentration bei der Beatmung so niedrig wie möglich eingestellt werden. Besondere Sorgfalt ist auf die Überwachung der Lungenfunktion nach der Operation zu legen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder

Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Myleran nicht einnehmen.

Myleran sollte nicht angewendet werden bei einer Resistenz der Erkrankung gegen Busulfan.

Bei Patienten mit CML sollte die Busulfan-Dosis immer dann so gering wie möglich bemessen werden, wenn eine Knochenmarktransplantation unter Konditionierung durch Bestrahlung zu einem späteren Zeitpunkt vorgesehen ist. Busulfan sollte im Allgemeinen nicht zusammen mit oder kurz nach einer Radiotherapie gegeben werden. Busulfan ist in der Blastenkrise der CML nicht wirksam.

Als Immunsuppressivum zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen ist Busulfan nicht geeignet.

Patienten, die gleichzeitig mit Itraconazol oder Metronidazol und konventionellen Dosen Busulfan behandelt werden, sollten engmaschig auf Anzeichen einer Intoxikation mit Busulfan überwacht werden. Wöchentliche Bestimmungen des Blutbilds werden empfohlen, wenn diese Arzneimittel zusammen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Busulfan in hohen Dosen verschrieben wird, sollte eine vorbeugende antikonvulsive Behandlung vorzugsweise eher mit einem Benzodiazepin als mit Phenytoin oder dessen Vorstufe Fosphenytoin erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen Berichte vor, dass die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol oder Metronidazol mit hohen Dosen Busulfan mit einem erhöhten Risiko einer Busulfan-Intoxikation verbunden ist (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Verabreichung von Metronidazol und hohen Dosen Busulfan wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol und hohen Dosen Busulfan sollte im Ermessen des verschreibenden Arztes liegen und aufgrund einer Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn die Ausgangswerte für die Thrombozyten niedrig sind oder während der Behandlung abfallen. Die Behandlung sollte sofort unterbrochen werden, wenn die Thrombozytenzahlen sehr rasch absinken oder wenn eine Purpura auftritt.

Bei der Ersttherapie oder generell bei Vorliegen sehr hoher Leukozytenzahlen sollte prophylaktisch Allopurinol gegeben werden, um bei massivem Zellerfall einer übermäßigen Harnsäureanflutung mit der Folge einer Nierenschädigung vorzubeugen.

In Übereinstimmung mit der klinischen Praxis werden eine regelmäßige Überprüfung der Serumtransaminasen sowie, falls erforderlich, Transfusionen, eine Infektionsprophylaxe oder eine Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren empfohlen.

Zur Verringerung der Inzidenz venookklusiver Erkrankungen siehe Abschnitt 4.5. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

In Zellen von Patienten, die mit Busulfan behandelt wurden, konnten verschiedene

Chromosomenaberrationen festgestellt werden.

Basierend auf Kurzzeittests ist Busulfan von der IARC als eine potenziell karzinogene Substanz eingestuft worden. Die WHO ist der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Busulfan und dem Auftreten von Krebs besteht.

Verschiedenste epitheliale Dysplasien wurden bei Patienten nach einer Langzeittherapie beobachtet, zum Teil mit präkanzerösen Läsionen.

Es gibt Hinweise, dass Busulfan – wie andere alkylierende Substanzen auch – leukämogen ist. In einer kontrollierten prospektiven Studie über eine 2-jährige Behandlung mit Busulfan, das als Adjuvans zur chirurgischen Intervention bei Lungenkrebs eingesetzt wurde, wurde bei den Langzeit-Nachuntersuchungen eine zunehmende Inzidenz an akuten Leukämien gegenüber der Placebo-Gruppe festgestellt. Die Inzidenz an soliden Tumoren war nicht erhöht. Obgleich die akute Leukämie sehr wahrscheinlich auch im Verlauf einer unbehandelten Polycythaemia vera auftreten kann, ist anzunehmen, dass die Langzeitbehandlung mit alkylierenden Substanzen die Inzidenz erhöht.

Es wurden verschiedene histologische und zytologische Veränderungen bei mit Busulfan behandelten Patienten beobachtet, darunter ausgedehnte zervikale, bronchiale und andere epitheliale Dysplasien, zum Teil mit präkanzerösen Läsionen. Die Mehrzahl dieser Berichte betrifft Langzeittherapien, es wurden jedoch auch temporäre epitheliale Veränderungen nach hochdosierten Kurzzeittherapien beschrieben.

Empfängnisverhütende Maßnahmen

Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sind zu ergreifen, wenn ein Partner mit Myleran behandelt wird. Busulfan kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Busulfan behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Busulfan über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Frauen sollten während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Immunisierung immunsupprimierter Patienten mit Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine mögliche kumulative Knochenmarktoxizität durch Busulfan und andere myelotoxische Therapiemodalitäten ist zu beachten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Hochdosistherapie kann die Gabe von Phenytoin oder dessen Vorstufe Fosphenytoin die myeloablativ Wirkung von Busulfan verringern.

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol bei Patienten, die hohe Dosen Busulfan erhielten, zu einer ca. 20%igen Abnahme der Clearance von Busulfan und einem korrespondierenden Anstieg der Busulfan-Plasmaspiegel führte. Es liegen Berichte vor, dass Metronidazol die Talspiegel von Busulfan um ca. 80 % anheb. Fluconazol hatte keinen Einfluss auf die Busulfan-Clearance. In diesem Zusammenhang wurde berichtet, dass hohe Dosen Busulfan in Kombination mit Itraconazol oder Metronidazol mit einem erhöhten Risiko einer Busulfan-Intoxikation verbunden sind (siehe Abschnitt 4.4).

Durch eine nachfolgende Radiotherapie kann möglicherweise eine durch Busulfan hervorgerufene subklinische Lungenschädigung verstärkt werden. Das Risiko einer pulmonalen Toxizität durch Busulfan kann ebenfalls erhöht sein bei vorbestehender Lungenkrankheit, bei einer gleichzeitigen oder vorangegangenen Radiotherapie des Thorax oder bei einer hochdosierten Sauerstoffgabe.

Die Behandlung mit anderen Zytostatika kann zu einer additiven Lungentoxizität führen (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Behandlung mit Tioguanin kann zu nodulärer regenerativer Hyperplasie, Pfortaderhochdruck und Ösophagusvarizen führen.

Nach Busulfan-Therapie mit gleichzeitiger Allopurinolgabe kam es in Einzelfällen zu einer makulopapulösen Hautreaktion, die auf Busulfan zurückgeführt wurde.

Eine verringerte Inzidenz venookklusiver Erkrankungen und anderer im Zusammenhang mit dem Behandlungsschema stehenden Toxizitäten wurde bei mit hochdosiertem Busulfan und Cyclophosphamid behandelten Patienten beobachtet, bei denen die erste Dosis von Cyclophosphamid um mehr als 24 Stunden nach der letzten Busulfan-Dosis verzögert gegeben wurde.

Weiterhin wurde beschrieben, dass Paracetamol die Glutathion-Spiegel im Blut und im Gewebe vermindert und daher bei einer Kombination mit Busulfan auch die Busulfan-Clearance vermindert werden kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Allgemeine Anwendungsprinzipien

Busulfan sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin muss eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütende Maßnahmen bei Frauen und Männern

Frauen sollten während der Behandlung und bis 6 Monate danach nicht schwanger werden. Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sind zu ergreifen, wenn ein Partner mit Busulfan behandelt wird (siehe Abschnitt 4.4). Tritt während der Behandlung mit Busulfan eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nut-

zen. Geeignete kontrazeptive Maßnahmen sind zu ergreifen, wenn ein Partner mit Busulfan behandelt wird. Männlichen Patienten werden im Falle einer Busulfan-Therapie kontrazeptive Maßnahmen und Spermakonservierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Busulfan ist im Tierversuch embryotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Bei Anwendung von Busulfan im letzten Schwangerschaftsdrittel gibt es Hinweise auf ein verzögertes fetales Wachstum. Busulfan sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Busulfan in die Muttermilch übergeht. Daher ist die Anwendung von Busulfan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Anwendung von Busulfan in der Stillzeit erforderlich wird, muss abgestellt werden.

Fertilität

Es besteht die Möglichkeit, dass unter der Therapie mit Busulfan bei Männern irreversible Infertilität eintritt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es gibt keine Hinweise, dass Busulfan die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Für dieses Arzneimittel existiert nach heutigen Maßstäben keine klinische Dokumentation, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen begründen würde. Nebenwirkungen können je nach Dosierung oder Kombination mit anderen Therapeutika unterschiedlich häufig auftreten.

a. Liste der Nebenwirkungen

Die nachfolgend genannte Konvention wurde für die Häufigkeitsbeschreibungen der Nebenwirkungen verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$).

siehe Tabelle

b. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen): Es wurden verschiedene histologische und zytologische Veränderungen bei mit Busulfan behandelten Patienten beobachtet, darunter ausgedehnte zervikale, bronchiale und andere epitheliale Dysplasien, zum Teil mit präkanzerösen Läsionen. Die Mehrzahl dieser Berichte betrifft Langzeittherapien, es wurden jedoch auch temporäre epitheliale Veränderungen nach hochdosierten Kurzzeittherapien beschrieben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Selten wurde aplastische Anämie berichtet (die sich vereinzelt als irreversibel erwies), typischerweise nach Langzeitgabe üblicher Busulfan-Dosen, jedoch auch nach hohen Busulfan-Dosen. Nach

| System, Organ, Klasse | | Nebenwirkung des Arzneimittels |
|---|--------------|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Sehr häufig | Pharyngitis, Rhinitis |
| | Häufig | – |
| | Gelegentlich | – |
| | Selten | – |
| | Sehr selten | – |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | Sehr häufig | – |
| | Häufig | Sekundäre akute Leukämie |
| | Gelegentlich | – |
| | Selten | Temporäre epitheliale Veränderungen, zervikale Dysplasien, bronchiale Dysplasien, epitheliale Dysplasien, präkanzeröse Läsionen*. |
| | Sehr selten | – |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Sehr häufig | Knochenmarksuppression, Leukozytopenie, Thrombozytopenie |
| | Häufig | – |
| | Gelegentlich | – |
| | Selten | Neutropenie, Febrile Neutropenie, Panzytopenie, Graft-versus-Host-Erkrankung, Infektionen, Anämie, Fieber, Schüttelfrost, Aplastische Anämie* |
| | Sehr selten | – |
| Erkrankungen des Nervensystems | Sehr häufig | – |
| | Häufig | – |
| | Gelegentlich | – |
| | Selten | Krampfanfälle |
| | Sehr selten | Myasthenia gravis |
| Augenerkrankungen | Sehr häufig | – |
| | Häufig | – |
| | Gelegentlich | – |
| | Selten | Linsentrübung, Katarakt, Abnahme der Hornhautdicke |
| | Sehr selten | – |
| Herzkrankungen | Sehr häufig | – |
| | Häufig | Herzbeutelamponade* |
| | Gelegentlich | – |
| | Selten | – |
| | Sehr selten | Perikardiale und endokardiale Fibrose |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Sehr häufig | Idiopathisches Pneumonie-Syndrom nach Hochdosis-Therapie, Pulmonale Toxizität*. |
| | Häufig | Interstitielle Pneumonitis nach Langzeitanwendung in üblicher Dosierung, nicht-produktiver Husten, Dyspnoe, Anzeichen einer abnormalen Lungenphysiologie, Lungenfibrose, alveoläre Hämorrhagien. |
| | Gelegentlich | Hypoxie |
| | Selten | – |
| | Sehr selten | Ossifikation, Gewebedystrophie, Kalzifikation der Lunge |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Schleimhautentzündung unter Hochdosis-Therapie |
| | Häufig | – |
| | Gelegentlich | – |
| | Selten | Übelkeit, Erbrechen und Durchfall bei üblicher Dosierung. |
| | Sehr selten | – |

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

| System, Organ, Klasse | | Nebenwirkung des Arzneimittels |
|--|--------------|--|
| Leber- und Gallenerkrankungen | Sehr häufig | Hyperbilirubinämie, Ikterus, Venenverschluss*, zentri-lobuläre sinusoidale Fibrose, hepatozelluläre Atrophie und Nekrose unter Hochdosis-Therapie |
| | Häufig | – |
| | Gelegentlich | – |
| | Selten | Ikterus, Cholestase und Leberfunktionsstörungen bei üblicher Dosierung. |
| | Sehr selten | – |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Sehr häufig | – |
| | Häufig | Haarausfall unter Hochdosis-Therapie. Hyperpigmentierung |
| | Gelegentlich | – |
| | Selten | Haarausfall bei üblicher Dosierung, Urtikaria, Erythema multiforme, Erythema nodosum, Porphyria cutanea tarda, erythematöser makulopapulöser Hautausschlag (Allopurinol-Typ), Trockenheit und Brüchigkeit der Haut, Sistieren der Schweißabsonderung, Austrocknen der Mundschleimhaut und Schrunden in den Mundwinkeln, Cheilosis, Sjögren-Syndrom. Pigmentationsstörungen der Haut*. Verstärkte Hautreaktionen nach Strahlentherapie. |
| | Sehr selten | – |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Sehr häufig | – |
| | Häufig | Hämorrhagische Zystitis*, Hyperurikämie |
| | Gelegentlich | – |
| | Selten | – |
| | Sehr selten | – |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Sehr häufig | Suppression der Ovarialfunktion, Amenorrhoe, klimakterielle Beschwerden unter Hochdosis-Therapie. Ovarien-Insuffizienz, Ausbleiben der Pubertät*. Sterilität, Azoospermie und Hodenatrophie bei Männern. |
| | Häufig | – |
| | Gelegentlich | Suppression der Ovarialfunktion, Amenorrhoe, klimakterielle Beschwerden bei prämenopausalen Patientinnen bei üblicher Dosierung. |
| | Selten | – |
| | Sehr selten | Gynäkomastie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr häufig | – |
| | Häufig | – |
| | Gelegentlich | – |
| | Selten | Ausgedehnte epitheliale Dysplasien. |
| | Sehr selten | Schwäche, ausgeprägte Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Erbrechen und Hypotension, Fieber, Schüttelfrost, Hyperpigmentierung*. |

* siehe (Abschnitt b)

intravenöser Hochdosis-Therapie wurden weiterhin insbesondere die folgenden (zum Teil schweren) Nebenwirkungen berichtet: Neutropenie (auch febrile Neutropenie), Panzytopenie, Graft-versus-Host-Krankheit, Infektionen, Fieber, Schüttelfrost.

Augenerkrankungen: Linsentrübung und Katarakt, die beidseitig auftreten können; Abnahme der Hornhautdicke im Zusammenhang mit Knochenmarktransplantationen unter Hochdosis-Therapie mit Busulfan.

Herzkrankungen: Herzbeutelamponade bei Patienten mit Thalassämie unter Hoch-

dosis-Therapie mit Busulfan, die oftmals letal verläuft.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pulmonale Toxizität nach Hochdosis-Therapie und üblicher Dosierung stellt sich in Form von unspezifischem, nicht-produktivem Husten, Dyspnoe und Hypoxie mit Anzeichen einer abnormalen Lungenphysiologie dar. Andere Zytostatika können zu einer additiven Lungentoxizität führen (siehe Abschnitt 4.5). Durch eine nachfolgende Radiotherapie kann eine durch Busulfan hervorgerufene subklinische Lungenschädigung möglicher-

weise verstärkt werden. Wenn eine pulmonale Toxizität etabliert ist, besteht auch bei sofortigem Absetzen von Busulfan eine schlechte Prognose; Es gibt praktisch keine Hinweise dafür, dass Kortikosteroide hier hilfreich sein könnten.

Das idiopathische Pneumonie-Syndrom ist eine nicht-infektiöse diffuse Pneumonie, die üblicherweise innerhalb von drei Monaten unter einer Hochdosis-Therapie mit Busulfan zur Konditionierung vor einer allogenen oder autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation auftritt. In einigen Fällen sind nach Lungenspülung auch diffuse alveoläre Hämorrhagien erkennbar. In Röntgen- oder CT-Aufnahmen des Thorax können diffuse oder unspezifische fokale Infiltrate sichtbar sein. Biopsien können interstitielle Pneumonitis und diffuse alveoläre Schädigungen, manchmal auch Fibrosen zeigen.

Eine interstitielle Pneumonitis kann nach üblicher Dosierung auftreten und zu Lungenfibrose führen. Dies tritt üblicherweise nach einer über mehrere Jahre geführten Langzeittherapie ein. Pulmonale Toxizität kann entweder akut auftreten oder schleichend beginnen. Aus histologischer Sicht treten atypische Veränderungen des Alveolar- und Bronchialepithels sowie Riesenzellen mit hyperchromatischen Zellkernen auf. Pathologische Veränderungen der Lunge können sich durch hinzu kommende Infektionen verschlimmern. Es wurden ebenfalls Ossifikationen und Gewebedystrophien mit Kalzifikation der Lunge berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen: Bei üblichen Dosierungen wird Busulfan nicht als signifikant hepatotoxisch eingestuft. In Post-Mortem-Untersuchungen an Patienten mit CML, die über mindestens 2 Jahre mit niedrigen Busulfan-Dosen behandelt worden waren, wurden jedoch Hinweise auf zentrilobuläre sinusoidale Leberfibrose gefunden.

Ferner wurden mehrere Fälle von lebensbedrohlichem Lebervenenverschluss (mit teilweise tödlichem Verlauf) berichtet, wobei gleichzeitig Cyclophosphamid mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung angewendet worden war (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Verstärkte Hautreaktionen bei Patienten, die kurz nach einer Hochdosis-Therapie mit Busulfan eine Radiotherapie erhielten.

Hyperpigmentierung tritt besonders bei Patienten mit dunklem Teint auf und ist im Nacken, am oberen Körperstamm, an den Brustwarzen, am Abdomen und in den Handflächenfalten am stärksten ausgeprägt. Vereinzelt können nach längerer Busulfan-Therapie Pigmentierungsstörungen der Haut als Teil eines Morbus Addison-ähnlichen Syndroms auftreten (siehe auch Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Erhöhte Harnsäurewerte in Blut und Urin sind bei Patienten mit CML häufig und sollten vor einer Behandlung mit Busulfan normalisiert werden. Hyperurikämie mit dem Risiko einer Harnsäurenephropathie

kann ebenfalls unter der Behandlung auftreten. Vorbeugend sollte auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet sowie Allopurinol gegeben werden.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Schwere und persistierende Ovarien-Insuffizienz, einschließlich des Ausbleibens der Pubertät bei jungen Mädchen und Präadoleszenten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Syndrom ähnlich Morbus Addison* (Schwäche, ausgeprägte Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Erbrechen und Hypotension, Hyperpigmentierung), jedoch ohne die biochemischen Anzeichen einer eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion, traten in Einzelfällen nach längerer Behandlung mit Busulfan auf. Die genannten Erscheinungen klangen in einigen Fällen wieder ab, wenn Busulfan abgesetzt wurde.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei akuter Überdosierung stellt die Knochenmarksuppression die wesentliche toxische Wirkung dar. Bei chronischer Überdosierung treten hauptsächlich Knochenmarksuppression und Panzytopenie auf.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot zu Busulfan ist nicht bekannt. Über die Wirksamkeit einer Dialyse können keine Angaben gemacht werden.

Bei akuter Überdosierung ist eine Magenspülung nur dann sinnvoll, wenn die Medikamenteneinnahme weniger als 2 Stunden zurückliegt. Das Blutbild muss engmaschig über mindestens 4 Wochen überwacht werden, bis sich eine deutliche Erholung zeigt. Es sind geeignete, unterstützende Maßnahmen während der myelosuppressiven Phase zu treffen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches und immunmodulatorisches Agens, ATC-Code: L01AB01

Wirkungsmechanismus

Busulfan [(Butan-1,4-diy)bis(methansulfonat)] ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der bifunktionellen Alkylanzien. Der Wirkungsmechanismus der Substanz beruht auf einer Interaktion mit der zellulären DNA. Hierbei werden durch kovalente Bindung von Alkylgruppen die DNA-Einzelstränge alkyliert. Eine Vernetzung der DNS-Stränge (Cross-Linking) konnte nicht schlüssig nachgewiesen werden. Außerdem erfolgt eine Alkylierung der RNA.

Ein Teil der DNA-Schäden kann durch Reparaturvorgänge wieder beseitigt werden. Der während der Synthesephase einer Zelle noch vorhandene Grad an DNA-Schädigung führt zu einer Behinderung der Replikation und entscheidet darüber, ob nur eine Wachstumsverzögerung oder eine Zellabtötung herbeigeführt wird. Proliferierende Zellen, die unmittelbar vor der Synthesephase gegenüber einem alkylierenden Agens exponiert sind, werden daher stärker geschä-

digt als solche, die sich in der Ruhephase (G_0) befinden. Seine zytostatische Wirkung entfaltet Busulfan besonders intensiv auf proliferierendes Knochenmark unter Einschluss der Knochenmarkstammzellen. Zusätzlich zur DNA- und RNA-Alkylierung scheint bei Busulfan auch die Alkylierung von Strukturproteinen und Enzymen eine Rolle für den Grad und das Spektrum der zytostatischen Wirkung zu spielen.

Die besondere Wirkungsweise des selektiven Effekts von Busulfan auf die Granulozytopoese ist noch nicht vollständig geklärt.

Obgleich Busulfan nicht kurativ wirksam ist, erreicht man doch eine effektive Verringerung der gesamten Granulozytenmasse und eine deutliche Verbesserung der Symptomatik und des klinischen Zustands des Patienten. Bei der Beurteilung der Überlebenszeiten und der Aufrechterhaltung der Hämoglobinwerte hat sich die Busulfan-Behandlung gegenüber einer Bestrahlung der Milz überlegen gezeigt. Bei der Beeinflussung der Milzgröße sind beide Therapieformen gleichwertig.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Busulfan nach oraler Verabreichung zeigt große intra-individuelle Schwankungen im Bereich von 47 % bis 103 % (im Mittel 68 %) bei Erwachsenen.

Die Flächen unter der Kurve (AUC) und die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Busulfan verhalten sich dosislinear. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 2 mg Busulfan betragen die AUC- und die C_{max} -Werte von Busulfan 125 ± 17 ng·h/ml bzw. 28 ± 5 ng/ml.

Über eine zeitliche Verzögerung von bis zu zwei Stunden zwischen der Gabe von Busulfan und dem Auftreten messbarer Plasmaspiegel wurde berichtet.

Hochdosis-Therapie:

Die Wirkstoffanalyse erfolgte entweder mittels Gas-Flüssigkeits-Chromatographie (GLC) und Elektronenabsorptionsdetektion oder mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC). Nach oraler Verabreichung von hochdosiertem Busulfan (1 mg/kg KG alle 6 Stunden über 4 Tage) an Erwachsene waren die Werte für AUC und C_{max} hochvariabel und wurden mit 8260 ng·h/ml (Streubreite 2484 bis 21090) und 1047 ng/ml (Streubreite 295 bis 2558) bei Messung mittels HPLC bzw. mit 6135 ng·h/ml (Streubreite 3978 bis 12304) und 1980 ng/ml (Streubreite 894 bis 3800) bei Messung mittels Gaschromatographie berichtet.

Verteilung

Für Busulfan wurde ein Verteilungsvolumen von $0,64 \pm 0,12$ l/kg KG bei Erwachsenen berichtet.

Nach Verabreichung in hohen Dosen konnte Busulfan in der Zerebrospinalflüssigkeit in Konzentrationen vergleichbar denen im Plasma nachgewiesen werden, der mittlere CSF:Plasma-Quotient betrug $1,3 : 1$. Der Speichel:Plasma-Verteilungskoeffizient betrug $1,1 : 1$.

Der Anteil des an Plasmaeiweiß gebundenen Busulfans wird als variabel berichtet, von „nicht messbar“ bis 55 %. Der Anteil von irreversibel an Plasmaeiweiß oder Blutzellen gebundenem Busulfan wurde mit 47 % bzw. 32 % angegeben.

Metabolismus

Die Verstoffwechslung von Busulfan beinhaltet eine Reaktion mit Glutathion, die in der Leber abläuft und durch Glutathion-S-Transferase vermittelt wird.

Im Urin von Patienten unter Hochdosis-Therapie wurden als Metaboliten 3-Hydroxysulfolan, Tetrahydrothiophen-1-oxid und Sulfolan nachgewiesen.

Elimination

Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Busulfan beträgt zwischen 2,3 und 2,8 Stunden. Bei erwachsenen Patienten wurde eine Busulfan-Clearance von 2,4 bis 2,6 ml/min/kg KG gefunden. Über eine Verkürzung der Eliminations-Halbwertszeit von Busulfan nach wiederholter Gabe wurde berichtet, möglicherweise durch Autoinduktion der Metabolisierung durch Busulfan.

Nur ein sehr geringer Teil (1 bis 2 %) der Busulfan-Dosis wird unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Kinder

Bei Kindern unterliegt die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Busulfan starken intra-individuellen Schwankungen, von 22 % bis 120 % (Mittelwert 80 %) reichend.

Nach Gabe von 1 mg/kg KG alle 6 Stunden über 4 Tage an Kinder wurde über eine 2- bis 4fach höhere Plasma-Clearance als bei Erwachsenen berichtet. Wenn Kinder die Dosis nach Körperoberfläche erhielten, wurden AUC- und C_{max} -Werte vergleichbar zu denen bei Erwachsenen gefunden. Es konnte gezeigt werden, dass die Fläche unter der Kurve bei Kindern unter 15 Jahren die Hälfte und bei Kindern unter 3 Jahren ein Viertel der bei Erwachsenen beträgt.

Für Busulfan wurde ein Verteilungsvolumen von $1,15 \pm 0,52$ l/kg KG bei Kindern berichtet.

Wenn Busulfan in einer Dosis von 1 mg/kg KG alle 6 Stunden über 4 Tage verabreicht wird, beträgt das mittlere CSF:Plasma-Verhältnis $1,02 : 1$. Wenn jedoch eine Dosis von $37,5$ mg/m² alle 6 Stunden über 4 Tage verabreicht wird, beträgt das Verhältnis $1,39 : 1$.

Übergewichtige Patienten

Über ein Ansteigen der Busulfan-Clearance wurde bei Übergewichtigen berichtet. Bei übergewichtigen Patienten sollte eine Dosierung nach adjustiertem Idealgewicht in Betracht gezogen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In verschiedenen experimentellen Testsystemen einschließlich Salmonella spp. (Ames-Test), Hefepilzen, Drosophila und Säugerzellen (mouse lymphoma assay) hat sich Busulfan als mutagen erwiesen. In *In-vivo*-Mutagenitätsstudien an Nagern wurde eine erhöhte Inzidenz von Chromosomenaberrationen sowohl in Keimzellen als auch in somatischen Zellen beobachtet.

Busulfan gehört zu einer Substanzklasse, die aufgrund ihres Wirkungsmechanismus potenziell kanzerogen ist (siehe Abschnitt 4.4). Vorliegende tierexperimentelle Daten unterstützen die kanzerogene Potenz von Busulfan. Nach intravenöser Verabreichung von Busulfan an Mäusen wurden vermehrt Tumore des Thymus und der Ovarien gefunden.

Busulfan ist teratogen bei Ratten, Mäusen und Kaninchen. Abnorme Veränderungen zeigen sich am Skelettsystem, den weiblichen und männlichen Gonaden sowie in einem verminderten Körperwachstum und Körpergewicht. Die Zerstörung der Keimzellen führt bei männlichen und weiblichen Nachkommen behandelter schwangerer Ratten zur Sterilität (siehe Abschnitt 4.8).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Lactose,
vorverkleisterte Stärke,
Magnesiumstearat (Ph. Eur.),
Hypromellose,
Titandioxid (E 171),
Triacetin.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit einem kindergesicherten Verschluss zu

25 Filmtabletten N 1

100 Filmtabletten N 2

6.6 Besondere Entsorgungsmaßnahmen

Die Filmtabletten sollten nicht geteilt werden. Vorausgesetzt der Filmüberzug ist intakt, besteht kein Kontaminationsrisiko. Der Umgang mit Myleran 2 mg Filmtabletten sollte gemäß allgemeinen Richtlinien über den Gebrauch von Zytostatika erfolgen.

Nicht verbrauchte Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den örtlichen Vorschriften zur Entsorgung von gefährlichen Substanzen zu entsorgen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6101936.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt