

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myleran 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2 mg Busulfan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe 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 und Art der Anwendung

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 minimieren zu können.

Sollte dabei ein Patient eine durchschnittliche Tagesdosis benötigen, die unterhalb des Gehalts der zur Verfügung stehenden Myleran 2 mg Filmtabletten liegt, kann dies durch das Einlegen eines oder mehrerer Myleran-freier Tage zwischen den Behandlungstagen erreicht werden. Die Filmtabletten sollten nicht geteilt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung

Weitere Hinweise zu Behandlungsschemata sollten der Literatur entnommen werden.

Chronische myeloische Leukämie

Induktion bei Erwachsenen

Die Therapie wird üblicherweise unmittelbar nach Diagnosestellung eingeleitet.

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 sein (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Induktionsphase sollte das Blutbild mindestens einmal wöchentlich kontrolliert werden. Hilfreich kann eine Dokumentation der Werte auf semilogarithmischem Millimeterpapier sein.

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, besteht unter Umständen ein signifikantes Risiko einer längeren und möglicherweise irreversiblen Knochenmarkaplasie. 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 Remissionsphasen ohne Erhaltungstherapie nur kurz anhalten.

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 (Gehalt einer Myleran 2 mg Filmtablette) benötigen, kann die Erhaltungsdosis durch Einfügen eines oder mehrerer Myleran-freier Tage zwischen den Behandlungstagen angepasst werden.

Hinweis: Wenn gleichzeitig andere zytotoxische Substanzen angewendet werden, sollten niedrigere Busulfan-Dosen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die chronische myeloische Leukämie tritt in der pädiatrischen Altersgruppe sehr selten auf.

Busulfan kann zur Behandlung der Philadelphia-positiven (PH⁺-positiven) Leukämie

angewendet werden, doch die juvenile PH-negative Variante spricht nur schlecht an.

Konditionierung vor einer hämatopoetischen 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 Busulfan gegeben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Busulfan-Dosis für Kinder und Jugendliche ist eine kumulierte Dosis im Bereich von 480 bis 600 mg/m² (siehe Abschnitt 5.2). Das konventionelle Dosierungsschema für die Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation beträgt 30 bis 37,5 mg/m² alle 6 Stunden über 4 Tage, beginnend sieben Tage vor Transplantation. Die Dosierung von Cyclophosphamid entspricht der für Erwachsene.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

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 × (Körperhöhe in cm – 152);

IBW Frauen (kg) = 45 + 0,91 × (Körperhöhe in cm – 152).

Das adjustierte Idealgewicht (AIBW) wird wie folgt berechnet:

AIBW = IBW + 0,25 × (tatsächliches Körpergewicht – IBW).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

Busulfan darf nicht angewendet werden bei Panzytopenie.

Die Anwendung von Myleran in der Stillzeit ist kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Myleran 2 mg Filmtabletten



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.

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 nach erfolgter Blastentransformation nicht mehr wirksam.

Als Immunsuppressivum zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen ist Busulfan nicht geeignet.

Hyperurikämie und/oder Hyperurikosurie sind bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie nicht ungewöhnlich und sollten vor Beginn einer Therapie mit Myleran korrigiert werden. Bei der Ersttherapie oder generell bei Vorliegen sehr hoher Leukozytenzahlen sollte prophylaktisch Allopurinol gegeben werden, um bei massivem Zellzerfall einer übermäßigen Harnsäureanflutung mit der Folge einer Nierenschädigung vorzubeugen.

Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden bisher nicht durchgeführt, doch da Busulfan in moderatem Maße über den Urin ausgeschieden wird, wird bei diesen Patienten eine Dosisanpassung nicht empfohlen. Allerdings wird ein vorsichtiges Vorgehen empfohlen.

Myleran wurde bisher nicht an Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht. Da Busulfan hauptsächlich über die Leber metabolisiert wird, ist bei der Anwendung von Busulfan bei Patienten mit bereits bestehenden Leberfunktionsstörungen und insbesondere bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten.

Das Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Myleran nicht einnehmen.

Therapie mit konventioneller Dosis

Patienten, die gleichzeitig mit der üblichen Dosis Busulfan und Itraconazol oder Metronidazol behandelt werden, sollten engmaschig auf Anzeichen einer Busulfan-Toxizität beobachtet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe mit Busulfan wird empfohlen, wöchentlich eine Blutbild-Untersuchung durchzuführen (siehe Abschnitt 4.5).

Hochdosis-Therapie (für hämatopoetische Stammzelltransplantation)

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 und 4.8).

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.

Die Lebervenenverschlusskrankheit ist eine schwere Komplikation, die während der Behandlung mit Busulfan auftreten kann. Ein erhöhtes Risiko besteht für Patienten, die vorausgehend eine Strahlentherapie, drei oder mehr Zyklen Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8).

Eine verringerte Inzidenz der Lebervenenverschlusskrankheit und anderer im Zusammenhang mit dem Behandlungsschema stehender Toxizitäten wurde bei mit hochdosiertem Busulfan und Cyclophosphamid behandelten Patienten beobachtet, wenn die erste Dosis von Cyclophosphamid um mehr als 24 Stunden nach der letzten Busulfan-Dosis verzögert gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung

Besondere Aufmerksamkeit muss im Rahmen des Monitoring dem Blutbild gelten, um eine überschießende Myelosuppression und das Risiko irreversibler Knochenmarkaplasien zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.8).

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.

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.

Sichere Handhabung von Myleran Tabletten Siehe Abschnitt 6.6.

Mutagenität

In Zellen von Patienten, die mit Busulfan behandelt wurden, konnten verschiedene Chromosomenaberrationen festgestellt werden.

Kanzerogenität

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, wobei manche Veränderungen präkanzerösen Läsionen ähnelten.

Es liegen Berichte einer Reihe von malignen Tumoren bei Patienten unter Busulfan-Therapie vor. 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.

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.

Sehr sorgfältig sollte die Anwendung von Busulfan zur Behandlung der Polycythaemia vera und der essentiellen Thrombozythämie im Hinblick auf das kanzerogene Potenzial des Wirkstoffs abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Busulfan bei diesen Indikationen sollte bei jüngeren oder asymptomatischen Patienten vermieden werden. Wird das Arzneimittel als notwendig erachtet, sollten die Behandlungszyklen möglichst kurz gehalten werden.

Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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.

Oogenese und Spermatogenese

Busulfan hat Auswirkungen auf die Oogenese und Spermatogenese. Es kann bei beiden Geschlechtern zur Sterilität führen. Männer, die mit Busulfan behandelt werden, sollten vor Behandlungsbeginn über eine Spermakonservierung beraten werden (siehe Abschnitt 4.6 und 4.8).

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 Kindern und Jugendlichen wurde für das Busulfan-Melphalan-Schema (BuMel) berichtet, dass die Gabe von Melphalan innerhalb von 24 Stunden nach der letzten oralen Busulfan-Gabe einen Einfluss auf die Entstehung von Toxizitäten haben kann.

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. In Kombination mit Metronidazol (1200 mg, angewendet als 400 mg dreimal täglich) steigen die Busulfan-Werte um annähernd 80% (siehe Abschnitt 4.4). 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 Lungenerkrankung, 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 Thioguanin kann zu nodulärer regenerativer Hyperplasie, portaler Hypertension 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 der Lebervenenverschlusskrankheit und anderer im Zusammenhang mit dem Behandlungsschema stehender Toxizitäten wurde bei mit hochdosiertem Busulfan und Cyclophosphamid behandelten Patienten beobachtet, wenn 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.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Busulfan und Deferasirox wurde eine Erhöhung der Busulfan-Exposition beobachtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht vollständig geklärt. Es wird empfohlen, bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt werden oder vor kurzem behandelt wurden, die Busulfan-Plasmakonzentration regelmäßig zu überwachen und gegebenenfalls die Busulfandosis anzupassen.

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.

Fertilität

Myleran kann bei Frauen zu einer Suppression der Ovarialfunktion und Amenorrhoe und bei Männern zu einer Suppression der Spermatogenese führen. Es kann bei beiden Geschlechtern zur Sterilität führen. Bei Frauen kann Busulfan eine schwere und persistierende Ovarialinsuffizienz verursachen, einschließlich der Verhinderung des Einsetzens der Pubertät bei jungen und vorpubertären Mädchen nach Hochdosistherapien. Bei männlichen Patienten, die Busulfan erhalten, kann es männliche Infertilität, Azoospermie und Hodenatrophie verursachen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Schwangerschaft

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 nutzen. Männlichen Patienten werden im Falle einer Busulfan-Therapie kontrazeptive Maßnahmen und Spermakonservierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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 oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Daher ist die Anwendung von Busulfan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Anwendung von Busulfan in der Stillzeit erforderlich wird, muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Myleran auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor.

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.

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 ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen durch die Verabreichung von Busulfan allein oder in Kombination mit anderen Therapeutika aufgeführt

Siehe Tabelle auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten wurde aplastische Anämie berichtet (die sich vereinzelt als irreversibel erwies), typischerweise nach Langzeitgabe konventioneller Busulfan-Dosen, jedoch auch nach hohen Busulfan-Dosen.

Herzkrankungen

Herzbeuteltamponade bei Patienten mit Thalassämie unter Hochdosis-Therapie mit Busulfan, die oftmals letal verläuft.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Pulmonale Toxizität nach Hochdosis-Therapie oder konventioneller Dosierung stellt sich in der Regel in Form von unspezifischem, unproduktivem Husten, Dyspnoe und Hypoxie mit Anzeichen einer abnormen 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 möglicherweise 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 einer Bronchiallavage 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 konventioneller Dosierung auftreten und zu Lungenfibrose führen. Dies tritt üblicherweise nach einer über mehrere Jahre geführten Langzeittherapie ein. Pulmonale

Myleran 2 mg Filmtabletten



Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Pharyngitis, Rhinitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Leukämie infolge onkologischer Chemotherapie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Dosis-bezogenes Knochenmarkversagen, das sich als Leukopenie und insbesondere als Thrombozytopenie manifestiert
	Selten	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Bei hoher Dosis: Krampfanfall (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
	Sehr selten	Myasthenia gravis
Augenerkrankungen	Selten	Linsenveränderungen und Katarakt (auch bilateral), Abnahme der Hornhautdicke (nach Knochenmarktransplantation mit vorausgehender hochdosierter Busulfan-Therapie berichtet)
Herzkrankungen	Häufig	Bei hoher Dosis: Herztamponade bei Patienten mit Thalassämie
	Sehr selten	Perikardiale und endokardiale Fibrose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Bei hoher Dosis: idiopathisches Pneumonie-Syndrom, Pulmonale Toxizität.
	Häufig	Interstitielle Lungenerkrankung nach Langzeitanwendung konventioneller Dosen, nicht-produktiver Husten, Dyspnoe, Anzeichen einer abnormalen Lungenphysiologie, Lungenfibrose, alveoläre Hämorrhagien.
	Gelegentlich	Hypoxie
	Sehr selten	Ossifikation, Gewebedystrophie, Kalzifikation der Lunge
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bei hoher Dosis: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Geschwürbildung im Mund, Mucositis
	Selten	Bei konventioneller Dosis: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Geschwürbildung im Mund, die durch Dosisaufteilung evtl. gebessert werden kann. Mund-trockenheit
	Nicht bekannt	Hypoplasie der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Bei hoher Dosis: Hyperbilirubinämie, Ikterus, Lebervenenverschlusskrankheit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) und biliäre Fibrose mit hepatozellulärer Atrophie und Lebernekrose
	Selten	Ikterus und Leberfunktion abnormal bei konventioneller Dosis. Biliäre Fibrose, Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie bei hoher Dosis. Hyperpigmentierung der Haut (siehe auch „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“)
	Selten	Alopezie bei konventioneller Dosis, Hautreaktionen einschließlich Urtikaria, Erythema multiforme, Erythema nodosum, nichtakute Porphyrie, Hautausschlag, Trockenheit und Hautfragilität mit totalem Sistieren der Schweißabsonderung, Cheilosis, Pigmentationsstörungen der Haut.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Sjögren-Syndrom.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Selten	Verstärkte kutane Strahlenreaktion bei Patienten, die kurz nach einer hochdosierten Busulfan-Behandlung eine Radiotherapie erhielten,
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Bei hoher Dosis: Hämorrhagische Zystitis in Verbindung mit Cyclophosphamid. Hyperurikämie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Störung der Ovarialfunktion und Amenorrhoe mit klimakterischen Beschwerden bei prämenopausalen Patientinnen bei hoher Dosis; schwere und anhaltende Ovarien-Insuffizienz, einschließlich Pubertätsausfall nach Verabreichung an junge Mädchen und Präadoleszenten in hoher Dosis. Sterilität, Azoospermie und Hodenatrophie bei männlichen Patienten unter Busulfan-Therapie
	Gelegentlich	Störung der Ovarialfunktion und Amenorrhoe mit klimakterischen Beschwerden bei prämenopausalen Patientinnen bei konventioneller Dosis.
	Sehr selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Dysplasie, Temporäre epitheliale Veränderungen, zervikale Dysplasien, bronchiale Dysplasien, epitheliale Dysplasien, präkanzeröse Läsionen.
	Sehr selten	Schwäche, ausgeprägte Fatigue, Anorexie, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie, Fieber, Schüttelfrost, Hyperpigmentierung.

Toxizität kann entweder akut auftreten oder schiechend beginnen. Aus histologischer Sicht treten atypische Veränderungen des Alveolar- und Bronchialepithels sowie Riesenzellen mit großen hyperchromatischen Zellkernen auf. Pathologische Veränderungen der Lunge können sich durch überlagerte Infektionen verschlimmern. Es wurden ebenfalls Ossifikationen und dystrophische Kalzifikationen der Lunge berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Bei konventionellen Dosierungen wird Busulfan nicht als signifikant hepatotoxisch eingestuft. In einer retrospektiven Prüfung von Post-Mortem-Untersuchungen an Patienten mit CML, die über mindestens 2 Jahre mit niedrigen Busulfan-Dosen behandelt worden waren, wurden jedoch Hinweise auf zentrolobuläre sinusoidale Fibrose gefunden.

Ferner wurden mehrere Fälle der lebensbedrohlichen Lebervenenverschlusskrankheit (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

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.

Studien einer Busulfan-Therapie an Tieren zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

In sehr seltenen Fällen wurde über eine Wiederherstellung der Ovarialfunktion unter fortgesetzter Therapie berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Syndrome ähnlich Morbus Addison (Schwäche, ausgeprägte Müdigkeit, Anorexie, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie, Hyperpigmentierung), jedoch ohne die biochemischen Anzeichen einer Nebennierenrindensuppression, Schleimhaut-Hyperpigmentierung oder Alopezie (siehe „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) traten in Einzelfällen

nach längerer Behandlung mit Busulfan auf. Die genannten Erscheinungen klangen in einigen Fällen wieder ab, wenn Busulfan abgesetzt wurde.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen bei:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Bei akuter Überdosierung stellt die Myelosuppression die wesentliche toxische Wirkung dar.

Hauptwirkungen einer chronischen Überdosierung sind Knochenmarkdepression und Panzytopenie.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot zu Busulfan ist nicht bekannt. Bei der Behandlung einer Überdosierung sollte eine Dialyse in Betracht gezogen werden, da ein Bericht über eine erfolgreiche Dialyse für Busulfan vorliegt.

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.

In der Phase der hämatologischen Toxizität sollte eine geeignete unterstützende Therapie durchgeführt werden.

Da Busulfan durch Konjugation mit Glutathion metabolisiert wird, könnte auch die Gabe von Glutathion in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alkylsulfonate; ATC-Code: L01AB01

Wirkmechanismus

Busulfan (1,4-Butandiol-Dimethylsulfonat) 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 Alkyl-

gruppen 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 Synthesephasen 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 Synthesephasen gegenüber einem alkylierenden Agens exponiert sind, werden daher stärker geschädigt 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 80 %) bei Erwachsenen.

Die Flächen unter der Kurve (AUC) und die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Busulfan haben sich als linear dosisabhängig erwiesen. Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 2 mg Busulfan betragen die AUC- und die C_{max} -Werte von Busulfan $125 \pm 17 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ bzw. $28 \pm 5 \text{ ng/ml}$.

Über eine zeitliche Verzögerung von bis zu zwei Stunden zwischen der Gabe von Busulfan und dem Nachweis im Plasma wurde berichtet.

Hochdosis-Therapie

Die Wirkstoffanalyse erfolgte entweder mittels Gasflüssigkeitschromatographie (GLC) und Elektroneneinfangdetektion oder mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (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 $8260 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ (Bereich: 2484 bis 21090) und 1047 ng/ml (Bereich: 295 bis 2558) bei Messung mittels HPLC bzw.

mit 6135 ng-h/ml (Bereich: 3978 bis 12304) und 1980 ng/ml (Bereich: 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, das mittlere CSF:Plasma-Verhältnis 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.

Biotransformation

Die Verstoffwechselung 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 und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen unterliegt die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Busulfan starken intra-individuellen Schwankungen, von 22% bis 120% (Mittelwert 68%) reichend.

Nach Gabe von 1 mg/kg KG alle 6 Stunden über 4 Tage an Kinder und Jugendliche wurde über eine 2- bis 4-fach höhere Plasma-Clearance als bei Erwachsenen berichtet. Wenn Kinder und Jugendliche 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 und Jugendlichen 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

Kanzerogenität, Mutagenese

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 nach Busulfan-Therapie eine erhöhte Inzidenz von Chromosomenaberrationen sowohl in Keimzellen als auch in somatischen Zellen beobachtet.

Busulfan gehört zu einer Substanzklasse, die aufgrund ihres Wirkmechanismus 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.

Reproduktionstoxikologie

Busulfan ist teratogen bei Ratten, Mäusen und Kaninchen. Aus Tierstudien geht hervor, dass Busulfan zu fötalen Anomalien und unerwünschten Wirkungen auf die Nachkommen einschließlich Defekten am Muskel-Skelett-System, verringertem Körpergewicht und verringerter Körpergröße, Beeinträchtigung der Entwicklung der weiblichen und männlichen Gonaden sowie Wirkungen auf die Fertilität führt. Die Zerstörung der Keimzellen führt bei männlichen und weiblichen Nachkommen behandelter schwangerer Ratten zur Sterilität (siehe Abschnitt 4.8).

Busulfan beeinträchtigt bei Versuchstieren die Spermatogenese. Begrenzte Studien an weiblichen Tieren weisen darauf hin, dass Busulfan über eine Oozyten-Depletion eine deutliche und irreversible Wirkung auf die Fertilität ausübt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Quellstärke
Magnesiumstearat
Hypromellose
Titanioxid (E 171)
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit einem kindergesicherten Verschluss zu
25 Filmtabletten
100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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 verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zur Entsorgung von gefährlichen Substanzen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6101936.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt