accord

Busulfan Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Busulfan Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Konzentrat enthält 6 mg Busulfan (60 mg in 10 ml).

Nach Verdünnung: 1 ml Lösung enthält 0,5 mg Busulfan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Busulfan Accord, gefolgt von Cyclophosphamid (BuCy2), wird bei erwachsenen Patienten zur Konditionierung vor einer konventionellen hämatopoetischen Stammzelltransplantation angewendet, wenn diese Kombination als die bestgeeignete Behandlungsmöglichkeit erachtet wird.

Fludarabin, gefolgt von Busulfan Accord (FB), wird bei erwachsenen Patienten zur Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) angewendet, wenn die Patienten für ein intensitätsreduziertes Konditionierungsregime (RIC) in Frage kommen.

Busulfan Accord, gefolgt von Cyclophosphamid (BuCy4) oder Melphalan (BuMel), wird bei Kindern und Jugendlichen zur Konditionierung vor einer konventionellen hämatopoetischen Stammzelltransplantationangewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Busulfan Accord soll unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der mit der Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation Erfahrung hat.

Busulfan Accord wird vor der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) angewendet.

Dosierung

Busulfan Accord in Kombination mit Cyclophosphamid oder Melphalan

Erwachsene

Die empfohlene Dosis und das empfohlene Dosierungsschema sind:

- 0,8 mg/kg Körpergewicht Busulfan als zweistündige Infusion in Abständen von 6 Stunden über einen Zeitraum von 4 aufeinanderfolgenden Tagen in insgesamt 16 Dosen,
- gefolgt von Cyclophosphamid mit einer Dosis von 60 mg/kg/Tag über einen Zeitraum von 2 Tagen, beginnend nicht vor Ablauf von mindestens 24 Stunden nach Abschluss der 16. Dosis Busulfan Accord (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche (0 bis 17 Jahre)

Für Busulfan Accord wird folgende Dosierung empfohlen:

Tatsächliches Körpergewicht (kg)	Dosierung von Busulfan Accord (mg/kg)
< 9	1,0
9 bis < 16	1,2
16 bis 23	1,1
> 23 bis 34	0,95
> 34	0,8

gefolgt von:

- 4 Zyklen mit 50 mg/kg Körpergewicht Cyclophosphamid (BuCy4) oder
- einer Gabe von 140 mg/m² Melphalan (BuMel), beginnend nicht vor Ablauf von mindestens 24 Stunden nach Abschluss der 16. Dosis von Busulfan Accord (siehe Abschnitt 4.5).

Busulfan Accord wird als zweistündige Infusion in Abständen von 6 Stunden über einen Zeitraum von 4 aufeinanderfolgenden Tagen, d.h. insgesamt 16 Dosen, vor der Cyclophosphamid- bzw. Melphalan-Gabe und der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) verabreicht.

Ältere Patienten

Patienten älter als 50 Jahre (n=23) wurden erfolgreich ohne Dosisanpassung mit Busulfan Accord behandelt. Jedoch stehen für Patienten älter als 60 Jahre nur begrenzte Daten zur sicheren Anwendung von Busulfan Accord zur Verfügung. Für ältere Patienten soll die gleiche Dosis wie für Erwachsene (< 50 Jahre) angewandt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Busulfan Accord in Kombination mit Fludarabin (FB)

Erwachsene

Die empfohlene Dosis und das empfohlene Dosierungsschema sind:

- Fludarabin als tägliche einstündige Einzelinfusion mit 30 mg/m² über einen Zeitraum von 5 aufeinanderfolgenden Tagen oder 40 mg/m² über einen Zeitraum von 4 aufeinanderfolgenden Tagen.
- Busulfan Accord wird in einer Dosis von 3,2 mg/kg als tägliche dreistündige Einzelinfusion unmittelbar nach Fludarabin verabreicht; an insgesamt 2 oder 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

Kinder und Jugendliche (0 bis 17 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von FB bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Ältere Patienten

Die Anwendung des FB-Schemas wurde bei älteren Patienten nicht eigens untersucht. Allerdings wurde in Publikationen über mehr als 500 Patienten im Alter von ≥ 55 Jahren berichtet, die FB-Konditionierungsregimes erhalten haben und ähnliche Wirksamkeitsergebnisse aufwiesen wie jüngere Patienten. Eine Dosisanpassung wurde für nicht erforderlich erachtet.

Übergewichtige Patienten

Erwachsene

Bei übergewichtigen Patienten soll eine Dosierung nach adjustiertem Idealgewicht (AIBW) erfolgen.

Das Idealgewicht (IBW) wird wie folgt berechnet:

IBW Männer (kg) =
50 + 0,91 x (Größe in cm - 152);

IBW Frauen (kg) =
45 + 0,91 x (Größe in cm - 152);

Das adjustierte Idealgewicht (AIBW) wird wie folgt berechnet:

AIBW= IBW + 0,25 x (tatsächliches Körpergewicht - IBW).

Kinder und Jugendliche

Das Arzneimittel wird bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen mit einem Body Mass Index Körpergewicht (kg)/Quadrat der Körpergröße (m²) > 30 kg/m² nicht empfohlen, solange keine weiteren Erfahrungen vorliegen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Da Busulfan jedoch mäßig über den Urin ausgeschieden wird, wird eine Dosisanpassung für diese Patienten nicht empfohlen.

Dennoch ist besondere Vorsicht angezeigt bei der Behandlung dieser Patienten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Weder Busulfan Accord noch Busulfan wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht.

Vorsicht ist angezeigt, insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung oder der Anwendung des Arzneimittels

Busulfan Accord muss vor Anwendung verdünnt werden. Es soll eine Endkonzentration von etwa 0,5 mg/ml Busulfan erreicht werden. Busulfan Accord muss intravenös über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Busulfan Accord darf nicht als schnelle intravenöse, Bolus- oder periphere Injektion gegeben werden.

Alle Patienten sollen mit Antikonvulsiva vorbehandelt werden, um Krampfanfälle, die unter der Behandlung mit hochdosiertem Busulfan berichtet wurden, zu vermeiden.

Es wird empfohlen, ab 12 h vor der Gabe von Busulfan Accord bis 24 h nach der letzten Gabe von Busulfan Accord Antikonvulsiva zu verabreichen.

In Studien mit Erwachsenen sowie mit Kindern und Jugendlichen erhielten die Patienten entweder Phenytoin oder Benzodiazepine zur Krampfanfall-Prophylaxe (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Antiemetika sollen vor der ersten Behandlung mit Busulfan Accord verabreicht und während der gesamten Behandlungsdauer nach einem festgelegten Schema und gemäß der üblichen klinischen Vorgehensweise gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6.).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Folge der Behandlung mit Busulfan mit der empfohlenen Dosis im empfohlenen Behandlungsschema ist eine schwere Myelosuppression bei allen Patienten. Eine schwere Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie können alleine oder in Kombination auftreten. Das Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl sollte während der Behandlung und bis zur Normalisierung des Blutbildes häufig kontrolliert werden.

Die prophylaktische oder empirische Verwendung von Antiinfektiva (antibakteriell, fungizid, antiviral) sollte zur Prävention und Behandlung von Infektionen für die Dauer der Neutropenie erwogen werden. Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen sowie Wachstumsfaktoren, wie der Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF), sollten, wenn medizinisch indiziert, zum Einsatz kommen.

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).

Erwachsene: Absolutwerte der neutrophilen Granulozyten von < 0,5 x 10^9/l fanden sich bei 100 % aller Patienten im Median 4 Tage nach Durchführung der Transplantation und normalisierten sich im Median am Tag 10 bzw. Tag 13 nach autologer bzw. allogener Transplantation (mediane Dauer der Neutropenie 6 bzw. 9 Tage). Eine Thrombozytopenie (< 25 x 10^9/l bzw. Thrombozytentransfusionsbedürftigkeit) trat im Median nach 5-6 Tagen bei 98 % der Patienten auf. Eine Anämie (Hämoglobin < 8,0 g/dl) trat bei 69 % der Patienten auf.

Kinder und Jugendliche: Absolutwerte der neutrophilen Granulozyten von < 0,5 x 10^9/l fanden sich bei 100 % aller Patienten im Median 3 Tage nach Durchführung der Transplantation und normalisierten sich nach 5 bzw. 18,5 Tagen bei autolog bzw. allogen transplantierten Patienten. Bei Kindern trat eine Thrombozytopenie (< 25 x 10^9/l bzw. Thrombozytentransfusionsbedürftigkeit) bei 100 % der Patienten auf. Eine Anämie (Hämoglobin < 8,0 g/dl) trat bei 100 % der Patienten auf.

Bei Kindern < 9 kg kann ein therapeutisches *Drug-Monitoring* im Einzelfall gerechtfertigt sein, insbesondere bei sehr jungen Kindern und Neugeborenen (siehe Abschnitt 5.2).

Die Fanconi-Anämie-Zellen sind gegenüber Vernetzungsmitteln überempfindlich. Bei der Anwendung von Busulfan als ein Bestandteil einer Konditionierung vor einer HSCT bei Kindern mit einer Fanconi-Anämie gibt es begrenzte klinische Erfahrung. Deshalb sollte Busulfan Accord bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörungen

Busulfan wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht. Da Busulfan hauptsächlich durch die Leber metabolisiert wird, ist Vorsicht bei der Behandlung von Patienten mit bereits bestehenden Leberfunktionsstörungen, insbesondere bei schweren Leberfunktionsstörungen, geboten. Um eine Hepatotoxizität frühzeitig erkennen zu können, wird bei der Behandlung dieser Patienten eine regelmäßige Überprüfung der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins während 28 Tagen nach Transplantation empfohlen.

Eine hepatische venookklusive Erkrankung ist eine wesentliche Komplikation, die während der Behandlung mit Busulfan Accord auftreten kann. Ein erhöhtes Risiko besteht für Patienten, die vorausgehend eine Strahlentherapie, 3 oder mehr Zyklen Chemotherapie oder eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8).

Wegen einer möglichen Abnahme der Busulfan-Metabolisierung ist bei Einnahme von Paracetamol vor (weniger als 72 Stunden) oder gleichzeitig mit der Anwendung von Busulfan Accord Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Wie in klinischen Studien dokumentiert, trat bei keinem der behandelten Patienten eine mit der Busulfan-Therapie in Zusammenhang stehende Herzbeuteltamponade oder eine andere spezifische kardiale Toxizität auf. Jedoch sollen die kardialen Funktionen bei Patienten, die Busulfan erhalten, regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

In den klinischen Studien zu Busulfan wurde bei einem Patienten, der verstarb, über ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) mit nachfolgendem Atemstillstand verbunden mit einer interstitiellen pulmonalen Fibrose berichtet, wobei die Todesursache nicht eindeutig festgestellt werden konnte. Weiterhin kann Busulfan eine pulmonale Toxizität verursachen, die die Lungentoxizität anderer zytotoxischer Arzneimittel verstärken kann. Daher soll bei Patienten mit mediastinaler oder pulmonaler Bestrahlung in der Vorgeschichte diese pulmonale Auswirkung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Nierenfunktion soll während der Therapie mit Busulfan Accord regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Unter der Behandlung mit hochdosiertem Busulfan wurde über Krampfanfälle berichtet. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn die empfohlene Dosis von Busulfan Accord bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte angewendet wird. Die Patienten sollen eine entsprechende antikonvulsive Prophylaxe erhalten. In Studien mit Erwachsenen und Kindern wurden die Daten zu Busulfan unter Anwendung einer Begleitmedikation mit Phenytoin oder Benzodiazepinen zur Krampfanfall-Prophylaxe erhoben. Die Wirkung dieser antikonvulsiven Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Busulfan wurde in einer Phase-II-Studie untersucht (siehe Abschnitt 4.5).

Der Patient sollte über das Risiko des Auftretens eines sekundären Malignoms aufgeklärt werden. Auf der Grundlage von Human-Daten hat die IARC (International Agency for Research on Cancer) Busulfan als humankarzinogen eingestuft. Die Welt-Gesundheits-Organisation ist zu dem Schluss gekommen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Busulfan-Exposition und Krebs besteht. Leukämiepatienten, die mit Busulfan behandelt wurden, entwickelten viele verschiedene zytologische Abnormitäten und einige entwickelten Karzinome. Man vermutet, dass Busulfan Leukämie auslöst.

Fertilität

Busulfan kann die Fertilität beeinträchtigen. Männern, die mit Busulfan Accord behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen. Weiterhin wird empfohlen, sich über die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien vor der Behandlung beraten zu lassen, da es durch die Behandlung mit Busulfan Accord zu einer irreversiblen Infertilität kommen kann. Bei prämenopausalen Patientinnen kommt es häufig zur Ovulationshemmung und Amenorrhö mit klimakterischen Symptomen. Bei einem vorpubertären Mädchen wurde das Einsetzen der Pubertät aufgrund ovarialer Insuffizienz verhindert. Bei männlichen

Patienten wurde über Impotenz, Sterilität, Azoospermie und Hodenatrophie berichtet. Das Lösungsmittel Dimethylacetamid (DMA) kann ebenfalls die Fertilität beeinträchtigen. DMA setzt die Fertilität bei männlichen und weiblichen Nagetieren herab (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT), auch mit tödlichem Ausgang, wurden bei hochdosierten Konditionierungsregimen berichtet, in denen Busulfan in Kombination mit einer anderen Behandlung zur Konditionierung angewendet wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Bewertung der Wechselwirkung zwischen intravenösem Busulfan und Itraconazol oder Metronidazol durchgeführt. In den veröffentlichten Studien mit Erwachsenen wird beschrieben, dass die Anwendung von Itraconazol bei Patienten, die Busulfan hochdosiert erhalten, zu einer Verringerung der Busulfan-Clearance führen kann. Es wurden auch Fallberichte veröffentlicht, in denen es nach Anwendung von Metronidazol zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Busulfan kam. In Kombination mit Metronidazol (1200 mg, angewendet als 400 mg dreimal täglich) steigen die Busulfan-Werte um annähernd 80 % (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die gleichzeitig mit Busulfan und Itraconazol oder Metronidazol behandelt werden, müssen engmaschig auf Anzeichen einer Busulfan-Toxizität überwacht werden.

Bei der Kombination von Busulfan mit Fluconazol (Antimykotikum) wurde keine Wechselwirkung beobachtet.

In veröffentlichten Studien mit Erwachsenen wird beschrieben, dass Ketobemidon (Analgetikum) in Zusammenhang mit hohen Busulfan-Plasmaspiegeln stehen könnte. Bei Kombination beider Präparate empfiehlt sich daher besondere Vorsicht.

Bei Erwachsenen wurde für das BuCy2 Schema berichtet, dass das Zeitintervall zwischen der letzten oralen Busulfan- und der ersten Cyclophosphamid-Gabe die Entstehung von Toxizitäten beeinflussen kann. Eine Verringerung der Häufigkeit von venookklusiven Lebererkrankungen und anderer, durch das Regime bedingter Toxizitäten wurde bei Patienten beobachtet, wenn zwischen der letzten oralen Busulfan- und der ersten Cyclophosphamid-Gabe ein Abstand von mehr als 24 Stunden lag.

Es existiert kein gemeinsamer Stoffwechselweg für Busulfan und Fludarabin.

In publizierten Studien wurden für das FB-Schema bei Erwachsenen keine gegenseitigen Arzneimittelwechselwirkungen von intravenös verabreichtem Busulfan und Fludarabin berichtet.

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

Weiterhin wird beschrieben, dass Paracetamol die Glutathionspiegel in Blut und Gewebe vermindert und daher bei einer Kombination mit Busulfan auch die Busulfan-Clearance vermindert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

In den klinischen Studien mit intravenös verabreichtem Busulfan wurde(n) den Patienten entweder Phenytoin oder Benzodiazepine zur Krampfanfall-Prophylaxe gegeben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige systemische Verabreichung von Phenytoin bei Patienten, die oral verabreichtes Busulfan in einer hohen Dosierung erhielten, aufgrund einer Induktion der Glutathion-S-Transferase zu einer gesteigerten Busulfan-Clearance führt; dagegen wurden für den Einsatz von Benzodiazepinen wie Diazepam, Clonazepam oder Lorazepam zur Krampfanfall-Prophylaxe bei hoch-dosierter Busulfantherapie keine Interaktionen berichtet.

Aus den Daten zu Busulfan ergaben sich keine Hinweise auf einen induzierenden Effekt durch Phenytoin. Um den Einfluss der Behandlung zur Krampfanfall-Prophylaxe auf die Pharmakokinetik des intravenös verabreichten Busulfan zu untersuchen, wurde eine klinische Phase-II-Studie durchgeführt. In dieser Studie wurden 24 erwachsene Patienten mit Clonazepam (0,025 – 0,03 mg/kg/Tag als i.v. Dauerinfusion) als antikonvulsive Therapie behandelt und die pharmakokinetischen Daten dieser Patienten mit historischen Daten Phenytoin-behandelter Patienten verglichen. Eine populationspharmakokinetische Datenanalyse ergab im Hinblick auf die Clearance des intravenös verabreichten Busulfan keinen Unterschied zwischen einer Phenytoin- und Clonazepam-basierten Therapie; entsprechend wurden, unabhängig von der Art der Krampfanfall-Prophylaxe, ähnliche Busulfan-Plasma-Expositionen erreicht.

Bei der Kombination von Busulfan mit 5-HT3 Antiemetika wie Ondansetron und Granisetron wurde keine Wechselwirkung beobachtet.

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

Schwangerschaft

HPCT ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert; folglich ist Busulfan Accord während der Schwangerschaft kontraindiziert. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (embryofetale Letalität und Missbildungen; siehe Abschnitt 5.3).

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Busulfan oder DMA bei Schwangeren vor. Über einige Fälle von kongenitalen Anomalien wurde unter der Gabe von niedrigdosiertem oralem Busulfan berichtet, die aber nicht unbedingt mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehen. Eine Exposition im letzten Trimenon kann das intrauterine Wachstum beeinträchtigen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Busulfan und DMA in die Muttermilch übergehen. Aufgrund der für Busulfan in klinischen Studien an Menschen und in Tierversuchen nachgewiesenen potentiellen Kanzerogenität soll das Stillen während der Behandlung mit Busulfan unterbleiben.

Fertilität

Busulfan und DMA können die Fruchtbarkeit bei Männern und Frauen beeinträchtigen. Deshalb wird empfohlen, während und bis 6 Monate nach der Behandlung keine Kinder zu zeugen und sich aufgrund der möglichen irreversiblen Unfruchtbarkeit vor der Behandlung über Kryokonservierung von Spermien beraten zu lassen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Busulfan in Kombination mit Cyclophosphamid oder Melphalan

Erwachsene

Daten zu unerwünschten Ereignissen stammen aus 2 klinischen Studien (n=103) zu Busulfan.

Schwerwiegende Toxizitäten, die das hämatologische, hepatische und respiratorische System betreffen, wurden als Folge der Konditionierung und des Transplantationsvorgangs erwartet. Diese schließen Infektionen und Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD) ein, die, obwohl nicht in direktem Kausalzusammenhang mit der Konditionierungsbehandlung stehend, vor allem

bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation die Hauptursache von Morbidität und Mortalität sind.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Die angestrebten therapeutischen Wirkungen der Konditionierungsbehandlung waren Myelo- und Immunsuppression. Dementsprechend trat bei allen Patienten eine schwere Zytopenie auf: Leukozytopenie 96 %, Thrombozytopenie 94 % und Anämie 88 %. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten der Neutropenie betrug sowohl für die autolog als auch für die allogen transplantierten Patienten 4 Tage. Sie dauerte im Mittel bei autolog transplantierten Patienten 6 und bei allogen transplantierten Patienten 9 Tage an.

Erkrankungen des Immunsystems:

Die Daten zur Häufigkeit der akuten GVHD wurden in der OMC-BUS-4 Studie (allogen, n=61) gesammelt. Insgesamt entwickelten 11 Patienten (18 %) eine akute GVHD. Die Häufigkeit einer akuten GVHD Grad I-II betrug 13 % (8/61), während die Häufigkeit einer akuten GVHD Grad III-IV 5 % (3/61) betrug. Bei 3 Patienten wurde die akute GVHD als schwerwiegend eingestuft. Über chronische GVHD wurde berichtet, wenn sie schwerwiegend war oder zum Tode führte: Bei 3 Patienten wurde eine chronische GVHD als Todesursache angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

39% der Patienten (40/103) erlitten eine Infektion oder mehrere Infektionsepisoden, die bei 83 % (33/40) als leicht oder mäßig eingestuft wurde(n). Pneumonie war bei 1 % (1/103) der Patienten tödlich und bei 3 % der Patienten lebensbedrohlich. Andere Infektionen wurden bei 3 % der Patienten als schwer eingestuft. Bei 87 % der Patienten wurde über Fieber, das in 84 % der Fälle als leicht/mäßig und bei 3 % der Patienten als schwer eingestuft wurde, berichtet. Bei 47 % der Patienten kam es zu leichtem/mäßigem (46 %) und zu schwerem (1 %) Schüttelfrost.

Leber- und Gallenerkrankungen:

15% der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse betrafen die Lebertoxizität. Die venookklusive Erkrankung der Leber ist als mögliche Komplikation der Konditionierungstherapie nach einer Transplantation anerkannt. 6 von 103 Patienten (6 %) erlitten eine venookklusive Erkrankung der Leber. Diese venookklusive Erkrankung der Leber ereignete sich bei 8,2 % (5/61) der allogen transplantierten Patienten (in 2 Fällen mit tödlichem Ausgang) und bei 2,5 % (1/42) der autolog transplantierten Patienten. Erhöhte Bilirubin- (n=3) und AST-Werte (n=1) wurden ebenfalls beobachtet. 2 der 4 oben genannten Patienten mit schwerer Hepatotoxizität in Bezug auf die Serumwerte waren unter den Patienten, bei denen eine venookklusive Erkrankung der Leber diagnostiziert wurde.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Ein Patient aus den klinischen Studien zu Busulfan erlitt ein tödliches akutes Atemnotsyndrom mit nachfolgendem Atemstillstand verbunden mit einer interstitiellen pulmonalen Fibrose.

Kinder und Jugendliche

Die Angaben zu den Nebenwirkungen beziehen sich auf eine klinische Studie in der Pädiatrie (n=55). Schwerwiegende Toxizitäten, die das hepatische und das respiratorische System betrafen, wurden als erwartete Komplikation der Konditionierungstherapie und der Transplantation bewertet.

Erkrankungen des Immunsystems:

Die Angaben zur Inzidenz der akuten GVHD wurden bei allogen transplantierten Patienten (n=28) gesammelt. Insgesamt entwickelten 14 Patienten (50 %) eine akute GVHD. Die Inzidenz einer akuten GVHD Grad I-II betrug 46,4 % (13/28) während die Inzidenz einer akuten GVHD Grad III-IV 3,6 % (1/28) betrug. Eine chronische GVHD wurde nur als Todesursache berichtet: 1 Patient starb 13 Monate nach der Transplantation.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

89 % der Patienten (49/55) erlitten eine Infektion (dokumentierte und nicht dokumentierte febrile Neutropenien). Leichtes oder mäßiges Fieber wurde bei 76 % der Patienten berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Eine Transaminasenerhöhung Grad 3 wurde bei 24 % der Patienten berichtet.

Eine venookklusive Erkrankung (VOD) der Leber ereignete sich bei 15 % (4/27) der autolog transplantierten und 7 % (2/28) der allogen transplantierten Patienten. Die beobachteten venookklusiven Erkrankungen waren nicht schwerwiegend, hatten keinen tödlichen Ausgang und waren in allen Fällen reversibel.

Busulfan in Kombination mit Fludarabin (FB)

Erwachsene

Das Sicherheitsprofil von Busulfan in Kombination mit Fludarabin (FB) wurde durch eine Auswertung der unerwünschten Ereignisse beurteilt, über die in publizierten Daten aus klinischen Studien zu intensitätsreduzierten Konditionierungsregimes berichtet wurde. In diesen Studien erhielten insgesamt 1.574 Patienten FB als intensitätsreduziertes Konditionierungsregime (RIC) vor der hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

Da Myelosuppression und Immunsuppression die erwünschten therapeutischen Wirkungen des Konditionierungsregimes waren, wurden diese Wirkungen nicht als unerwünschte Ereignisse betrachtet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Das Auftreten von Infektionsepisoden oder die Reaktivierung opportunistischer infektiöser Erreger spiegelt hauptsächlich den Immunstatus von Patienten wider, die eine Konditionierungsbehandlung erhalten.

Die häufigsten Nebenwirkungen in Form von Infektionen waren Cytomegalovirus (CMV)-Reaktivierung [Spanne: 30,7 %-80,0 %], Epstein-Barr-Virus (EBV)-Reaktivierung [Spanne: 2,3 %-61 %], bakterielle Infektionen [Spanne: 32,0 %-38,9 %] und Virusinfektionen [Spanne: 1,3 %-17,2 %].

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Die größte Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen betrug 59,1 % und die größte Häufigkeit von Stomatitis betrug 11 %.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Es wurde postuliert, dass Fludarabin enthaltende Konditionierungsregime angesichts der immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin mit einer höheren Inzidenz opportunistischer Infektionen nach der Transplantation assoziiert waren. Eine späte hämorrhagische Zystitis, die 2 Wochen nach der Transplantation auftritt, ist wahrscheinlich auf eine Virusinfektion/Reaktivierung zurückzuführen. Über hämorrhagische Zystitis einschließlich hämorrhagischer Zystitis infolge einer Virusinfektion wurde mit einer Häufigkeit im Bereich von 16 % bis 18,1 % berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Eine VOD wurde mit einer Spanne zwischen 3,9 % und 15,4 % berichtet.

Die bis zu Tag +100 nach der Transplantation berichtete behandlungsbedingte Mortalität/rezidivfreie Mortalität (TRM/NRM) wurde ebenfalls durch eine Auswertung der publizierten Daten aus klinischen Studien beurteilt. Es handelte sich um Todesfälle, die auf sekundäre Nebenwirkungen nach der HSCT zurückgeführt werden konnten und nicht mit einer Rezidivierung/Progression der zugrunde liegenden hämatologischen malignen Erkrankungen in Verbindung standen.

Die häufigsten Gründe für die berichtete TRM/NRM waren Infektion/Sepsis, GVHD, Lungenerkrankungen und Organversagen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung gemeldete Nebenwirkungen wurden in die Tabellen mit aufgenommen und mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ gekennzeichnet.

Busulfan in Kombination mit Cyclophosphamid oder Melphalan

Die bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen aufgetretenen Nebenwirkungen sind, außer wenn es sich um Einzelfälle handelte, in nachfolgender Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1.

Busulfan in Kombination mit Fludarabin (FB)

Die Inzidenz der in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten einzelnen Nebenwirkungen wurde entsprechend der in publizierten klinischen Studien bei intensitätsreduzierten Konditionierungsregimes beobachteten höchsten Inzidenz definiert, in denen die Population unter Behandlung mit FB eindeutig identifiziert wurde, unabhängig vom Schema der Busulfananwendung und von den Endpunkten. Nachfolgend sind Nebenwirkungen, außer wenn es sich um Einzelfälle handelte, nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgelistet.

Siehe Tabelle 2 auf der folgenden Seite.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis Pharyngitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie Thrombozytopenie Febrile Neutropenie Anämie Panzytopenie			
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen			
Endokrine Erkrankungen				Hypogonadismus**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie Hyperglykämie Hypokalzämie Hypokaliämie Hypomagnesiämie Hypophosphatämie	Hyponatriämie		
Psychiatrische Erkrankungen	Angst Depression Schlaflosigkeit	Verwirrtheit	Delirium Nervosität Halluzination Erregung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindel		Krampfanfall Enzephalopathie Hirnblutung	
Augenerkrankungen				Katarakt, Hornhautverdünnung Erkrankungen der Linse***
Herzerkrankungen	Tachykardie	Arrhythmie Vorhofflimmern Kardiomegalie Perikarderguss Perikarditis	Ventrikuläre Extrasystolen Bradykardie	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie Hypotonie Thrombose Vasodilatation		Thrombose der Arteria femoralis Kapillarlecksyndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Epistaxis Husten Schluckauf	Hyperventilation Respiratorische Insuffizienz Alveoläre Blutung Asthma Atelektase Pleuraerguss	Hypoxie	Interstitielle Lungenerkrankung** Pulmonale Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis Diarrhoe Abdominelle Schmerzen Übelkeit Erbrechen Dyspepsie Aszites Obstipation Anus-Beschwerden	Hämatemesis Ileus Ösophagitis	Gastrointestinale Blutung	Hypoplasie der Zähne**
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatomegalie Gelbsucht	Venookklusive Erkrankung der Leber *		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag Juckreiz Alopezie	Desquamation Erythem Pigmentationsstörungen		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie Rückenschmerzen Anthralgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie Oligurie	Hämaturie mäßige Niereninsuffizienz		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Vorzeitige Menopause Ovarielle Insuffizienz**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie Schüttelfrost Fieber Thorakale Schmerzen Ödeme Ödeme, generalisiert Schmerzen Schmerz oder Entzündung an der Injektionsstelle Mukositis			
Untersuchungen	Transaminasenerhöhung Bilirubinerhöhung GGT-Erhöhung Erhöhung der alkalischen Phosphatasen Gewichtszunahme Abnormale Atemgeräusche Kreatininerhöhung	Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoffwertes Verminderung der Ejektionsfraktion		

* Eine venookklusive Erkrankung der Leber tritt bei Kindern und Jugendlichen häufiger auf
** Nach Markteinführung zu intravenös verabreichtem Busulfan berichtet
***Nach Markteinführung zu oral verabreichtem Busulfan berichtet

Tabelle 2

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Virusinfektion CMV-Reaktivierung EBV-Reaktivierung Bakterielle Infektion	Invasive Pilzinfektion Pulmonale Infektion	Gehirnabszess Zellulitis Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoalbuminämie Elektrolytstörung Hyperglykämie		Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen			Agitiertheit Verwirrungszustand Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Erkrankungen des Nervensystems [anderenorts nicht klassifiziert]	Zerebrale Blutung Enzephalopathie
Herzerkrankungen			Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pulmonale Blutung	Respiratorisches Versagen Pulmonale Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen Diarrhoe Stomatitis		Gastrointestinale Blutung Hypoplasie der Zähne*
Leber- und Gallenerkrankungen	Venookklusive Lebererkrankung		Ikterus Lebererkrankungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämorrhagische Zystitis**	Nierenerkrankung	Oligurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Mukositis		Asthenie Ödem Schmerzen
Untersuchungen	Transaminasen erhöht Bilirubin erhöht Alkalische Phosphatasen erhöht	Kreatinin erhöht	Lactatdehydrogenase im Blut erhöht Harnsäure im Blut erhöht Harnstoff im Blut erhöht GGT erhöht Gewichtszunahme

* nach Markteinführung berichtet
** einschließlich hämorrhagischer Zystitis durch eine Virusinfektion

4.9 Überdosierung

Der hauptsächliche toxische Effekt ist eine schwere Myeloablation und eine Panzytopenie. Jedoch können auch das Zentralnervensystem, die Leber, die Lunge und der Gastrointestinaltrakt betroffen sein.

Mit Ausnahme einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation ist kein Antidot für Busulfan bekannt. Entfällt die hämatopoetische Stammzelltransplantation, würde die Verabreichung der empfohlenen Dosis Busulfan Accord eine Überdosierung an Busulfan bedeuten. Der hämatologische Status muss eng überwacht und, wenn medizinisch indiziert, müssen entsprechende unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

Es gibt zwei Berichte über die Dialysierbarkeit von Busulfan. Daher sollte eine Dialyse im Falle einer Überdosierung erwogen werden. Da Busulfan durch Konjugation mit Glutathion metabolisiert wird, könnte auch die Gabe von Glutathion in Betracht gezogen werden.

Es muss beachtet werden, dass eine Überdosierung mit Busulfan Accord auch eine erhöhte DMA-Exposition zur Folge hat. Hepatotoxizität und Störungen des Zentralnervensystems (ZNS) waren die hauptsächlichen toxischen Effekte beim Menschen. Veränderungen des Zentralnervensystems gehen jeder sehr schwerwiegenden Nebenwirkung voran. Es ist kein spezifisches Antidot für eine DMA-Überdosierung bekannt. Im Falle einer Überdosierung sollen allgemeine symptomatische Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alkylsulfonate, ATC-Code: L01AB01.

Wirkmechanismus

Busulfan ist eine potente zytotoxische Substanz und ein bifunktionelles Alkylanz. In wässrigem Medium entstehen durch die Freisetzung der Methansulfonatgruppen Carboniumionen, die die DNA alkylieren können. Dies ist vermutlich ein wichtiger biologischer Mechanismus zur Erklärung des zytotoxischen Effekts von Busulfan.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Busulfan in Kombination mit Cyclophosphamid

Erwachsene

Der Dokumentation zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Busulfan in Kombination mit Cyclophosphamid als BuCy2-Schema vor einer konventionellen allogenen oder autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation liegen zwei klinische Studien (OMC-BUS-4 und OMC-BUS-3) zugrunde.

Zwei prospektive, einarmige, offene, nicht kontrollierte Phase II-Studien wurden bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen durchgeführt. Bei den meisten dieser Patienten war die Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium.

Es handelte sich dabei um folgende Erkrankungen: akute Leukämie nach erster Remission, ersten oder in nachfolgenden Rezidiven; in der ersten Remission (hohes Risiko) oder nach Induktionsversagen; chronisch myeloische Leukämie in der chronischen Phase oder fortgeschritteneren Stadien; primär refraktäres oder therapieresistentes, rezidivierendes Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphom und myelodysplastisches Syndrom.

Die Patienten erhielten insgesamt 16 Infusionen, jeweils in einer Dosierung von 0,8 mg/kg Busulfan alle 6 Stunden. Danach wurde an zwei Tagen Cyclophosphamid, jeweils 60 mg/kg einmal pro Tag, verabreicht (BuCy2-Schema).

Die primären Wirksamkeitsparameter in diesen Studien waren Myeloablation, Engraftment, Rezidive und Überleben.

In beiden Studien bekamen alle Patienten eine Therapie mit 16 der 16 geplanten Busulfan-Dosen. Kein Patient unterbrach die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Busulfan.

Bei allen Patienten trat eine ausgeprägte Myelosuppression auf. Ein Absolutwert der neutrophilen Granulozyten von mehr als 0,5 x 10^9/l wurde bei den allogen transplantierten Patienten (OMC-BUS 4) nach 13 Tagen (Spannweite: 9–29 Tage) und bei den autolog transplantierten Patienten (OMC-BUS 3) nach 10 Tagen (Spannweite: 8–19 Tage) erreicht. Bei allen auswertbaren Patienten kam es zum Engraftment. Es gibt keine primären oder sekundären Transplantatabstoßungen. Die Gesamtmortalität bzw. die rezidivfreie Mortalität mehr als 100 Tage nach der Transplantation betrug bei den allogen transplantierten Patienten 13 % (8/61) bzw. 10 % (6/61). Bei den autolog transplantierten Patienten gab es innerhalb dieses Zeitraumes keinen Todesfall.

Kinder und Jugendliche

Der Dokumentation zur Sicherheit und Wirksamkeit von Busulfan in Kombination mit Cyclophosphamid als BuCy4-Schema oder mit Melphalan als Bu-Mel-Schema vor einer konventionellen allogenen und/oder autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation liegt die klinische Studie F60002 IN 101 G0 zugrunde.

Die Patienten erhielten die Dosierung, die im Abschnitt 4.2 notiert ist.

Alle Patienten zeigten eine ausgeprägte Myelosuppression. Ein Absolutwert der neutrophilen Granulozyten von mehr als 0,5 x 10^9/l wurde bei den allogen transplantierten Patienten nach 21 Tagen (Spanne 12–47 Tage) und bei den autolog transplantierten Patienten nach 11 Tagen (Spanne 10–15 Tage) erreicht. Bei allen Kindern kam es zum Engraftment. Es gab keine primären oder sekundären Transplantatabstoßungen. 93 % der allogen transplantierten Patienten zeigten einen kompletten Chimärismus. In den ersten 100 Tagen und bis zu einem Jahr nach Transplantation wurden keine mit der Behandlung im Kausalzusammenhang stehenden Todesfälle berichtet.

Busulfan in Kombination mit Fludarabin (FB)

Erwachsene

Der Dokumentation zur Sicherheit und Wirksamkeit von Busulfan in Kombination mit Fludarabin (FB) vor allogener HSCT liegt eine Literaturauswertung von 7 publizierten Studien mit 731 Patienten mit myeloischen und lymphatischen malignen Erkrankungen zugrunde, bei denen über die Anwendung von Busulfan als intravenöse Infusion einmal täglich anstatt viermal täglich berichtet wurde.

Die Patienten erhielten ein Konditionierungsregime auf Grundlage einer Gabe von Fludarabin, unmittelbar gefolgt von einer täglichen Einzeldosis von 3,2 mg/kg Busulfan, über einen Zeitraum von 2 oder 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Gesamtdosis von Busulfan je Patient lag zwischen 6,4 mg/kg und 9,6 mg/kg.

Die FB-Kombination ermöglichte eine ausreichende Myeloablation, moduliert durch die Intensität des Konditionierungsregimes über eine Variation der Anzahl von Tagen mit Busulfan-Infusion. In den meisten Studien wurde bei 80-100 % der Patienten über ein schnelles und vollständiges Engraftment berichtet. In den meisten Publikationen wurde bei 90-100 % der Patienten ein kompletter Spenderchimärismus an Tag +30 angegeben. Die langfristigen Ergebnisse bestätigten, dass die Wirksamkeit ohne unerwartete Wirkungen beibehalten wurde.

Es liegen Daten einer vor kurzem abgeschlossenen prospektiven multizentrischen Studie der Phase 2 mit 80 Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit verschiedenen hämatologischen malignen Erkrankungen vor, die sich einer allogenen HCT mit einem FB-Regime (3 Tage Busulfan) mit intensitätsreduzierter Konditionierung unterzogen haben. In dieser Studie war das Transplantat bei allen bis auf einen Patienten im Median 15 (Spanne 10-23) Tage nach der allogenen HCT angewachsen. Die kumulative Inzidenz der Neutrophilenregeneration an Tag 28 betrug 98,8 % (95 %-KI: 85,7–99,9 %). Das Anwachsen der Thrombozyten trat im Median 9 (Spanne: 1–16 Tage) nach der allogenen HCT auf.

Das zweijährige Gesamtüberleben betrug 61,9 % (95%-KI: 51,1–72,7 %). Nach 2 Jahren betrug die kumulative Inzidenz der rezidivfreien Mortalität 11,3 % (95%-KI: 5,5–19,3 %) und die kumulative Inzidenz eines Rezidivs oder einer Progression nach der allogenen HCT 43,8 % (95%-KI: 31,1–55,7 %). Die Kaplan-Meier-Schätzung des krankheitsfreien Überlebens nach 2 Jahren betrug 49,9 % (95%-KI: 32,6-72,7).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Busulfan wurde untersucht. Die Daten zu Biotransformation und Elimination basieren auf der Anwendung von oralem Busulfan.

Pharmakokinetik bei Erwachsenen

Resorption

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von intravenösem Busulfan wurden anhand von 124 auswertbaren Patienten untersucht, die über vier Tage insgesamt 16 intravenöse Infusionen über die Dauer von 2 Stunden erhalten hatten. Nach intravenöser Infusion von Busulfan steht die Dosis sofort und vollständig zur Verfügung. Ein Vergleich der Plasmakonzentrationen bei erwachsenen Patienten unter oral (1 mg/kg) bzw. intravenös (0,8 mg/kg) verabreichtem Busulfan hat gezeigt, dass ähnliche Wirkstoffkonzentrationen im Blut erreicht werden.

Anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse von Daten von 102 Patienten wurde gezeigt, dass hinsichtlich der Busulfan-Exposition eine geringe inter- und intraindividuelle Variabilität (CV = 21 % bzw. 12 %) besteht.

Verteilung

Das terminale Verteilungsvolumen V_Z in einem Bereich zwischen 0,62 und 0,85 l/kg.

Die Konzentrationen von Busulfan in der Zerebrospinalflüssigkeit sind mit denjenigen im Plasma vergleichbar, wenngleich diese für eine antineoplastische Aktivität wahrscheinlich unzureichend sind.

Die reversible Bindung an Plasmaproteine lag bei etwa 7 %, wogegen die irreversible Bindung - vornehmlich an Albumin -etwa 32 % betrug.

Biotransformation

Busulfan wird hauptsächlich durch Konjugation mit Glutathion metabolisiert (spontan und mittels Glutathion-S-Transferase). Das Glutathion-Konjugat wird anschließend durch Oxidation in der Leber weiter metabolisiert. Vermutlich trägt keiner der Metaboliten in signifikantem Maße zur Wirksamkeit oder Toxizität bei.

Elimination

Die gesamte Clearance im Plasma lag in einem Bereich von 2,25 – 2,74 ml/min/kg. Die terminale Halbwertszeit betrug 2,8 – 3,9 Stunden.

Etwa 30 % der verabreichten Dosis wurden über einen Zeitraum von 48 Stunden über den Urin ausgeschieden-etwa 1 % als unverändertes Busulfan. Die Elimination über die Fäzes ist unwesentlich. Die unvollständige Wiederfindung lässt sich eventuell durch die irreversible Proteinbindung erklären. Ein Beitrag durch lange verweilende Metabolite wird nicht ausgeschlossen.

Linearität

Nach intravenöser Anwendung von Busulfan in Dosen bis zu 1 mg/kg hat sich ein dosisproportionaler Anstieg der Busulfankonzentration gezeigt.

Gegenüber dem Schema mit viermal täglicher Anwendung zeichnet sich das Schema mit einmal täglicher Anwendung durch eine höhere Spitzenkonzentration, das Fehlen einer Arzneimittelkumulation und eine Auswaschphase (ohne zirkulierende Busulfan-Konzentration) zwischen aufeinanderfolgenden Gaben aus. Die Literaturanalyse gestattet einen Vergleich von seriellen PK-Untersuchungen entweder innerhalb einer Studie oder zwischen verschiedenen Studien und zeigte unabhängig von der Dosierung oder dem Anwendungsschema unveränderte dosisabhängige PK-Parameter. Offenbar führte die empfohlene intravenöse Busulfan-Dosis, entweder als Einzelinfusion (3,2 mg/kg) oder in Form von 4 aufgeteilten Infusionen (0,8 mg/kg), zu äquivalenten täglichen Plasmaexpositionen mit einer ähnlichen inter- und intraindividuellen Variabilität. Demzufolge wird das Monitoring der AUC von intravenösem Busulfan innerhalb des therapeutischen Fensters nicht modifiziert, und für die beiden Schemata wurde ein ähnliches Erreichen des Zielfensters belegt.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In der Literatur über Busulfan wird hinsichtlich der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von einem therapeutischen Fenster zwischen 900 und 1500 µmol/L*min pro Verabreichung (entsprechend einer täglichen Exposition von 3.600 bis 6.000 µmol/L*min) ausgegangen. Im Verlauf von klinischen Studien mit intravenöser Anwendung von Busulfan, verabreicht in einer Dosis von 0,80 mg/kg viermal täglich, lag die AUC bei 90 % der Patienten unterhalb der oberen AUC-Grenze (1500 µmol/L*min) und bei mindestens 80 % der Patienten innerhalb des vorgesehenen therapeutischen Fensters (900 – 1500 µmol/L*min). Das Zielfenster wird bei einer täglichen Exposition von 3.600 – 6.000 µmol/L*min nach intravenöser Anwendung von Busulfan in einer Dosis von 3,2 mg/kg einmal täglich in ähnlicher Weise erreicht.

Spezielle Patientengruppen

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Die Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Verfügbarkeit von intravenösem Busulfan wurden nicht untersucht.

Ebensowenig wurden die Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Verfügbarkeit von intravenösem Busulfan untersucht.

Ungeachtet dessen könnte das Risiko einer Lebertoxizität in dieser Patientengruppe erhöht sein.

Die vorhandenen Daten zur intravenösen Anwendung von Busulfan bei Patienten im Alter über 60 Jahren liefern keine Belege für altersspezifische Effekte auf die Clearance von Busulfan.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder < 6 Monaten bis 17 Jahre ist eine durchgängige Schwankung der Clearance im Bereich von 2,52 bis 3,97 ml/min/kg bekannt. Die terminale Halbwertszeit betrug 2,24 bis 2,5 Stunden. Die inter- und intraindividuelle Variabilität der Plasmakonzentration betrug bei den Patienten weniger als 20 % bzw. 10 %. Eine pharmakokinetische Kohortenstudie an einem Kollektiv von 205 Kindern wurde durchgeführt. Das Kollektiv zeigte eine adäquate Verteilung bezüglich Körpergewicht (3,5 bis 62,5 kg) sowie bezüglich biologischer und krankheitsbezogener Charakteristika (maligne und nicht-maligne) und ist daher repräsentativ für die ausgeprägte Heterogenität HSCT-behandelter Kinder. Diese Studie zeigte, dass das Körpergewicht – vor Körperoberfläche oder Alter – die Hauptkovariable zur Erklärung der pharmakokinetischen Variabilität von Busulfan bei Kindern ist.

Die für Kinder empfohlene Dosis (wie detailliert in Abschnitt 4.2 beschrieben) ermöglichte es, dass über 70 % und bis zu 90 % der Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 9 kg das therapeutische Fenster (900 – 1500 µmol/l*min) erreichten. Eine höhere Variabilität wurde jedoch bei Kindern mit einem Körpergewicht < 9 kg beobachtet, was bei 60 % der Kinder zur Erreichung des therapeutischen Fensters (900 – 1500 µmol/l*min) führt. Bei den 40 % der Kinder mit einem Körpergewicht von < 9 kg, die Werte außerhalb des Zielbereiches zeigten, lagen die AUC-Werte gleichmäßig verteilt entweder oberhalb oder unterhalb der Werte des Zielbereiches; das heißt jeweils 20 % lagen nach Anwendung von 1 mg/kg bei Werten < 900 bzw. > 1500 µmol/l*min. Aus diesem Grund ist zu erwarten, dass bei Kindern mit einem Körpergewicht von < 9 kg ein Monitoring des Busulfan- Plasmaspiegels zur Dosisanpassung (therapeutisches *Drug-Monitoring*) das Erreichen des Zielbereichs verbessern kann, insbesondere bei sehr jungen Kindern und Neugeborenen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge:

Das erfolgreiche Engraftment bei allen Patienten während der Phase-II-Studien erreicht wurde, bestätigt die Richtigkeit der angestrebten AUC-Werte. Das Auftreten der venookklusiven Erkrankung der Leber stand nicht mit einer überhöhten Exposition in Zusammenhang. Ein Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Zusammenhang wurde bei autolog transplantierten Patienten zwischen Stomatitis und AUC und in einer kombinierten Analyse von autolog und allogen transplantierten Patienten zwischen Bilirubinanstieg und AUC beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Busulfan ist mutagen und clastogen. Bei *Salmonella typhimurium, Drosophila melanogaster* und bei der Gerste hat Busulfan mutagene Wirkungen gezeigt. Busulfan induzierte sowohl *in vitro* (Zellen von Nagetieren und Menschen) als auch *in vivo* (Nagetiere

und Menschen) Chromosomenaberrationen. In Zellen von Patienten, denen orales Busulfan verabreicht wurde, konnten verschiedene Chromosomenaberrationen beobachtet werden.

Busulfan gehört zu einer Substanzklasse, die aufgrund ihrer Wirkmechanismen potentiell karzinogen wirkt. Auf der Grundlage von Human-Daten hat die IARC Busulfan als humankarzinogen eingestuft. Die WHO ist zu dem Schluss gekommen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Busulfan- Exposition und Krebs besteht.

Die bei Tieren gesammelten Daten untermauern das karzinogene Potential von Busulfan. Die intravenöse Anwendung von Busulfan bei Mäusen erhöhte signifikant die Inzidenz von Thymus- und Ovarialtumoren.

Busulfan ist bei Ratten, Mäusen und Kaninchen teratogen. Missbildungen und Anomalien umfassten signifikante Veränderungen des Muskel-Skelett-Systems, der Gewichtszunahme und der Körpergröße. Bei trächtigen Ratten führte Busulfan sowohl bei der männlichen als auch bei der weiblichen Nachkommenschaft zu Sterilität, da in Testes und Ovarien keine Keimzellen vorhanden waren. Es konnte gezeigt werden, dass Busulfan bei Nagern Sterilität verursacht. Busulfan führte in weiblichen Ratten zu einer Reduktion der Oozyten und induzierte Sterilität in männlichen Ratten und Hamstern.

Die wiederholte Verabreichung von DMA erzeugte Zeichen von Hepatotoxizität, wobei das erste Zeichen in einem Anstieg der Serumenzyme bestand, gefolgt von histopathologischen Veränderungen der Hepatozyten. Höhere Dosen können zu Lebernekrosen führen, und nach einmaliger, hochdosierter Exposition können Leberschäden beobachtet werden.

DMA hat bei Ratten teratogene Wirkungen. Die Anwendung von DMA in Dosen von 400 mg/kg/Tag während der Organogenese induzierte signifikante Entwicklungsanomalien. Die Missbildungen umfassten schwerwiegende Anomalien von Herz und/ oder großen Gefäßen: Truncus arteriosus communis und kein Ductus arteriosus, Koarktation des Lungenarterienstamms und der Pulmonalarterien, intraventrikuläre Herzfehler. Andere häufig anzutreffende Anomalien bestanden in Gaumenspalten, Anasarka sowie Skelettanomalien der Wirbel und Rippen. Bei männlichen und weiblichen Nagetieren führt DMA zu einer verminderten Fertilität. Eine an Tag 4 der Gestation verabreichte subkutane Einmaldosis von 2,2 g/kg führte beim Hamster in 100 % der Versuchstiere zum Ende der Trächtigkeit. Bei Ratten induzierte die tägliche Anwendung von DMA mit einer Tagesdosis von 450 mg/kg über einen Zeitraum von 9 Tagen eine inaktive Spermatogenese.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dimethylacetamid
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Keine Polykarbonatspritzen mit Busulfan Accord verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflaschen: 18 Monate

Verdünnte Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch und Verdünnung in 5%iger Glucoselösung zu Injektionszwecken oder 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) zu Injektionszwecken wurde nachgewiesen für:

- 4 Stunden (Infusionszeit eingeschlossen) nach Verdünnung bei 20 °C – 25 °C.
- 15 Stunden nach Verdünnung bei 2 °C – 8 °C und anschließend 3 Stunden (Infusionszeit eingeschlossen) bei 20 °C – 25 °C.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel unmittelbar nach Verdünnung verwendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen nach Anbruch bis zur Verwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Verdünnte Lösung nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in durchsichtigen Glasdurchstechflaschen (Typ I) mit einem teflonbeschichteten Stopfen aus Butylgummi, der mit einer violetten Flip-off-Aluminiumversiegelungskappe bedeckt ist.

Packungsgröße

Packung mit 1 Durchstechflasche oder 8 Durchstechflaschen mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Zubereitung von Busulfan Accord

Entsprechende Vorschriften zum Umgang mit und zur Entsorgung von Zytostatika müssen beachtet werden.

Alle Transferschritte erfordern ein strikt aseptisches Vorgehen, vorzugsweise unter einem Sicherheitsabzug mit senkrechter Laminarströmung.

Wie mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln muss mit der Busulfan-Lösung und bei deren Zubereitung vorsichtig umgegangen werden:

- Das Tragen von Handschuhen und Schutzkleidung wird empfohlen.
- Falls das Konzentrat oder verdünnte Busulfan-Lösung mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, muss die Haut oder Schleimhaut sofort gründlich mit Wasser gespült werden.

Berechnung der Menge an Busulfan Accord zur Verdünnung und der Menge an Verdünnungsmittel

Busulfan Accord muss vor der Verwendung mit entweder 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) zu Injektionszwecken oder 5%iger Glucoselösung zu Injektionszwecken verdünnt werden. Die Menge des Verdünnungsmittels muss das 10fache Volumen von Busulfan Accord betragen, um sicherzustellen, dass die Endkonzentration von Busulfan etwa 0,5 mg/ml beträgt. Beispiel:

Für einen Patienten mit einem Körpergewicht von Y kg würden sich die einzusetzenden Mengen an Busulfan Accord und Verdünnungsmittel wie folgt errechnen lassen:

- Menge an Busulfan Accord:

$$\frac{Y\ [kg] \times D\ [mg/kg]}{6\ [mg/ml]} = A\ ml\ Busulfan\ Accord\ zur\ Verdünnung$$

Y: Körpergewicht des Patienten in kg
D: Busulfan-Dosis (siehe Abschnitt 4.2)

- Menge an Verdünnungsmittel:
  (A ml Busulfan Accord) x (10) =
  B ml Verdünnungsmittel

Um die endgültige Infusionslösung zuzubereiten, müssen (A) ml Busulfan Accord zu (B) ml Verdünnungsmittel (9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zu Injektionszwecken oder 5%iger Glucoselösung zu Injektionszwecken) hinzugegeben werden.

Zubereitung der Infusionslösung

- Busulfan Accord muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Spritze mit Nadel (keine Polykarbonatspritze) verwenden:

- Das berechnete Volumen an Busulfan Accord ist der Durchstechflasche zu entnehmen.

- Den Inhalt der Spritze in einen Infusionsbeutel (oder eine Perfusorspritze) injizieren, der (die) bereits die berechnete Menge an ausgewähltem Verdünnungsmittel enthält. Busulfan Accord muss immer zum Verdünnungsmittel gegeben werden, nie das Verdünnungsmittel zu Busulfan Accord. Busulfan Accord

nur in den Infusionsbeutel geben, wenn dieser 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridlösung zu Injektionszwecken oder 5%ige Glucoselösung zu Injektionszwecken enthält.

- Die Lösung gründlich durch mehrmaliges Wenden des Infusionsbeutels mischen.

1 ml Infusionslösung enthält nach Verdünnung 0,5 mg Busulfan.

Das verdünnte Busulfan Accord ist eine klare, farblose Lösung.

Hinweise für den Gebrauch

Spülen Sie vor und nach jeder Infusion den Dauerkatheterschlauch mit ca. 5 ml der 9 mg/ml (0,9%igen) Natriumchloridlösung zu Injektionszwecken oder der 5%igen Glucoselösung zu Injektionszwecken.

Arzneimittelreste dürfen nicht als schnelle Infusion von Busulfan in das Infusionsbesteck gespült werden, da diese noch nicht geprüft und nicht empfohlen ist.

Die gesamte zur Verabreichung vorgesehene Menge an Busulfan Accord soll je nach Konditionierungsregime über zwei oder drei Stunden infundiert werden.

Geringe Mengen können unter Verwendung von Spritzenpumpen über 2 Stunden verabreicht werden. In diesem Fall sollten Infusionssysteme mit minimalem Totraumvolumen (z.B. 0,3–0,6 ml) verwendet werden, die vor Beginn der eigentlichen Infusion von Busulfan Accord mit Arzneimittellösung gefüllt und nach der Infusion mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zu Injektionszwecken oder 5%iger Glucoselösung zu Injektionszwecken gespült werden.

Busulfan Accord darf nicht gleichzeitig mit anderen intravenösen Lösungen infundiert werden.

Mit Busulfan Accord dürfen keine Polykarbonatspritzen verwendet werden.

Nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Nur eine klare Lösung frei von Partikeln darf verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

94907.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Juli 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. September 2020

10. STAND DER INFORMATION

05/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.