

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Busilvex 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml konsentrat inneholder 6 mg busulfan (60 mg i 10 ml).  
Etter fortykning: 1 ml oppløsning inneholder 0,5 mg busulfan.  
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).  
Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Busilvex fulgt av cyklofosamid (BuCy2) er indisert som forberedende behandling før konvensjonell transplantasjon av hematopoietiske stamceller (HPCT) hos voksne pasienter når kombinasjonen anses som det beste tilgjengelige alternativet.

Fludarabin fulgt av Busilvex (FB) er indisert som forberedende behandling før transplantasjon av hematopoietiske stamceller (HPCT) hos voksne pasienter som er kandidater for et RIC-regime (kondisjonering med redusert intensitet).

Busilvex fulgt av cyklofosamid (BuCy4) eller melfalan (BuMel) er indisert som forberedende behandling før konvensjonell transplantasjon av hematopoietiske stamceller hos barn/ungdom.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjon av Busilvex bør gis under veiledning av en lege med erfaring i forberedende behandling før hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Busilvex administreres før den hematopoietiske stamcelletransplantasjonen (HPCT).

#### Dosering

#### *Busilvex i kombinasjon med cyklofosamid eller melfalan*

#### *Hos voksne*

Anbefalt dose og regime for administrering er:

- 0,8 mg/kg kroppsvekt (KV) av busulfan som en to timers infusjon hver 6. time i fire påfølgende dager, totalt 16 doser,
- etterfulgt av 60 mg/kg/dag med cyklofosamid i 2 dager innledet minst 24 timer etter den 16. dosen av Busilvex (se pkt. 4.5).

### *Pediatrik populasjon (0 til 17 år)*

Anbefalt dose Busilvex er som følger:

Faktisk kroppsvekt (kg)	Busilvexdose (mg/kg)
< 9	1,0
9 til < 16	1,2
16 til 23	1,1
> 23 til 34	0,95
> 34	0,8

etterfulgt av:

- 4 sykluser med 50 mg/kg kroppsvekt cyklofosfamid (BuCy4) eller
  - én administrering av 140 mg/m<sup>2</sup> melfalan (BuMel)
- innledet minst 24 timer etter den 16. dosen av Busilvex (se pkt. 4.5).

Busilvex gis som en 2-timers infusjon hver 6. time i 4 etterfølgende dager i totalt 16 doser før cyklofosfamid eller melfalan og hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HPCT).

### *Eldre pasienter*

Pasienter over 50 år (n=23) har fått vellykket behandling med Busilvex uten dosejustering. Når det gjelder sikker bruk av Busilvex hos pasienter over 60 år, er imidlertid begrenset informasjon tilgjengelig. Det bør brukes samme dose (se pkt. 5.2) hos eldre pasienter og hos voksne (< 50 år).

### Busilvex i kombinasjon med fludarabin (FB)

#### *Hos voksne*

Anbefalt dose og administrasjonsskjema er:

- fludarabin administrert som en enkelt 1-times infusjon daglig i en dose på 30 mg/m<sup>2</sup> i 5 påfølgende dager, eller 40 mg/m<sup>2</sup> i 4 påfølgende dager.
- Busilvex administrert i en dose på 3,2 mg/kg som en enkelt 3-timers infusjon daglig umiddelbart etter fludarabin, i 2 eller 3 påfølgende dager.

### *Pediatrik populasjon (0 til 17 år)*

Sikkerhet og effekt av FB hos den pediatrike populasjonen har ikke blitt fastslått.

### *Eldre pasienter*

Administrering av FB-regimer er ikke spesifikt undersøkt hos eldre pasienter. Ifølge publiserte rapporter har imidlertid flere enn 500 pasienter  $\geq 55$  år på FB-regimer for myeloablativ kondisjonering eller kondisjonering med redusert intensitet, hatt omtrent samme effektutfall som yngre pasienter. Ingen dosejustering ble ansett som nødvendig.

### Overvektige pasienter

#### *Hos voksne*

For overvektige pasienter bør dosering basert på justert ideell kroppsvekt (JIKV) overveies.

Ideell kroppsvekt (IKV) beregnes som følger:

$$\text{IKV menn (kg)} = 50 + 0,91 \times (\text{høyde i cm} - 152)$$

$$\text{IKV kvinner (kg)} = 45 + 0,91 \times (\text{høyde i cm} - 152)$$

Justert ideell kroppsvekt (JIKV) beregnes som følger:

$$\text{JIKV} = \text{IKV} + 0,25 \times (\text{reell kroppsvekt} - \text{IKV}).$$

### *Pediatrik populasjon*

Legemidlet anbefales ikke hos overvektige barn og ungdom med kroppsmasseindeks: vekt (kg)/høyde (m<sup>2</sup>) > 30 kg/m<sup>2</sup> inntil ytterligere data blir tilgjengelige.

### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Studier med pasienter som har nedsatt nyrefunksjon er ikke utført, men da busulfan utskilles i moderat

grad i urin, anbefales ikke dosejustering hos disse pasientene.  
Det anbefales imidlertid forsiktighet (se pkt. 4.8 og 5.2).

#### Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Busilvex så vel som busulfan er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet anbefales, spesielt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

#### Administrasjonsmåte

##### *Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet*

Busilvex må fortynnes før administrasjon til en endelig konsentrasjon på ca. 0,5 mg/ml busulfan. Busilvex administreres ved intravenøs infusjon via sentralt venekateter.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Busilvex bør ikke gis som hurtig intravenøs *bolus* eller perifer injeksjon.

Alle pasienter bør premediseres med krampeløsende midler for å forebygge krampeanfallet som er rapportert ved bruk av høye doser busulfan.

Det anbefales å gi krampeløsende midler 12 timer før Busilvex til 24 timer etter den siste dosen Busilvex.

I studier med voksne og barn/ungdom fikk pasienten enten fenytoin eller benzodiazepiner som krampeprofylakse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Antiemetika bør administreres før første dose av Busilvex og gis i et fast regime i samsvar med lokal praksis under hele administrasjonen.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.  
Graviditet (se pkt. 4.6).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Konsekvensen av behandling med Busilvex ved anbefalt dosering og regime er uttalt benmargssuppresjon hos alle pasienter. Alvorlig granulocytopeni, trombocytopeni, anemi eller en kombinasjon av disse kan utvikles. Hyppig full blodtelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, og telling av plater bør utføres under behandling og frem til bedring oppnås. Profylaktisk eller empirisk bruk av antiinfektiva (antibakterielle, -mykotiske, -virale) bør overveies til forebygging og behandling av infeksjoner under den nøytropene perioden. Støttende behandling med plater og røde blodceller, så vel som bruk av vekstfaktorer som granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF), brukes når det er medisinsk indisert.

Hos voksne forekom et absolutt nøytrofiltall  $< 0,5 \times 10^9/l$  ved median fire dager etter transplantasjon hos 100 % av pasientene, og ble normalisert ved median dag 10 og 13 etter henholdsvis autolog og allogent transplantasjon (median nøytropen periode på henholdsvis seks og ni dager). Trombocytopeni ( $< 25 \times 10^9/l$  eller som krever platetransfusjon) forekom ved median 5-6 dager hos 98 % av pasientene. Anemi (hemoglobin  $< 8,0$  g/dl) forekom hos 69 % av pasientene.

Hos pediatrik populasjon forekom et absolutt nøytrofiltall  $< 0,5 \times 10^9/l$  ved median tre dager etter transplantasjon hos 100 % av pasientene, og varte i 5 og 18,5 dager ved henholdsvis autolog og allogent transplantasjon. Hos barn forekom trombocytopeni ( $< 25 \times 10^9/l$  eller som krever platetransfusjon) hos 100 % av pasientene. Anemi (hemoglobin  $< 8,0$  g/dl) forekom hos 100 % av pasientene.

Hos barn  $< 9$  kg bør terapeutisk legemiddelmonitorering vurderes i hvert enkelt tilfelle, spesielt hos svært små barn og hos for tidlig fødte (se pkt. 5.2).

Celler hos personer med fanconianemi er kryss-hypersensitive. Det foreligger begrenset klinisk erfaring fra bruk av busulfan som en del av forberedende behandling før HPCT hos barn med fanconianemi. Derfor bør Busilvex brukes med forsiktighet hos denne gruppen pasienter.

#### Nedsatt leverfunksjon

Busilvex så vel som busulfan er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Fordi busulfan hovedsakelig metaboliseres i lever, bør det utvises forsiktighet når Busilvex brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, spesielt hos dem med alvorlig nedsatt funksjon. Ved behandling av disse pasientene anbefales det at serumtransaminase, alkalisk fosfatase og bilirubin måles regelmessig 28 dager etter transplantasjon for tidlig påvisning av levertoksisitet.

Hepatisk veneokklusiv sykdom er en betydelig komplikasjon som kan oppstå under behandling med Busilvex. Pasienter som tidligere har fått strålebehandling, tilsvarende tre sykluser med kjemoterapi eller mer, eller tidligere stamcelletransplantasjon kan ha økt risiko (se pkt. 4.8).

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av paracetamol før (mindre enn 72 timer) eller samtidig med Busilvex, på grunn av mulig nedsatt metabolisme av busulfan (se pkt. 4.5).

Som dokumentert i kliniske studier, fikk ingen behandlede pasienter hjertetamponade eller annen spesifikk hjertetoksisitet relatert til Busilvex. Hjertefunksjon bør likevel kontrolleres regelmessig hos pasienter som får Busilvex (se pkt. 4.8).

Forekomst av akutt respiratorisk distressyndrom med påfølgende respirasjonssvikt forbundet med interstitiell lungefibrose er rapportert i Busilvexstudier hos én pasient som døde, selv om ingen klar etiologi ble påvist. I tillegg kan busulfan indusere lungetoksisitet som kan være additiv til virkningene av andre cytotoxiske midler. Man bør derfor være oppmerksom på dette lungeaspektet hos pasienter med tidligere bestråling av mediastinum eller lungene (se pkt. 4.8).

Regelmessig kontroll av nyrefunksjon bør overveies under behandling med Busilvex (se pkt. 4.8).

Krampeanfallet er rapportert ved høydosebehandling med busulfan. Spesiell forsiktighet bør utvises når den anbefalte dosen av Busilvex administreres til pasienter som tidligere har hatt krampeanfallet. Pasientene bør få passende krampeløsende profylakse. I studier med voksne og barn er data for Busilvex fremkommet med bruk av samtidig administrasjon av enten fenytoin eller benzodiazepiner som krampeprofylakse. Virkningen av slike krampeløsende midler på busulfans farmakokinetikk ble undersøkt i en fase II-studie (se pkt. 4.5).

Den økte risikoen for sekundær malignitet bør forklares for pasienten. På bakgrunn av humane data, er busulfan klassifisert av The International Agency for Research on Cancer (IARC) som et humant karsinogen. Verdens helseorganisasjon har konkludert med at det er en årsakssammenheng mellom busulfaneksponering og kreft. Leukemipasienter behandlet med busulfan utviklet mange forskjellige celleforandringer, og noen utviklet karsinomer. Busulfan antas å være leukemogent.

#### Fertilitet

Busulfan kan nedsette fertilitet. Menn behandlet med Busilvex rådes derfor til ikke å bli fedre under og i opp til 6 måneder etter behandling, og til å søke råd for kryokonservering av sæd før behandling på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet som følge av terapi med Busilvex.

Ovariesuppresjon og amenoré med menopausesymptomer forekommer ofte hos premenopausale kvinner. Busulfanbehandling hos en ung jente hindret start av pubertet som følge av ovariesvikt.

Impotens, sterilitet, azoospermi og testikkelatrofi er rapportert hos mannlige pasienter.

Oppløsningsmidlet dimetylacetamid (DMA) kan også nedsette fertilitet. DMA nedsetter fertilitet hos hann- og hunnagere (se pkt. 4.6 og 5.3).

Det er rapportert om tilfeller av trombotisk mikroangiopati etter hematopoietisk celletransplantasjon (HCT), inkludert fatale tilfeller, i høy-dose forberedende behandlinger der busulfan ble administrert i

kombinasjon med en annen forberedende behandling.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Det er ikke utført spesifikke kliniske studier for å undersøke legemiddelinteraksjon mellom intravenøs busulfan og itraconazol eller metronidazol. Fra publiserte studier av voksne fremgår det at administrasjon av itraconazol til pasienter som får høydose busulfan kan resultere i redusert busulfan clearance. Det er også rapportert om tilfeller av økte nivåer av busulfan i plasma etter administrasjon av metronidazol. Pasienter som får samtidig behandling med busulfan og itraconazol eller metronidazol bør kontrolleres nøye for tegn på busulfantoksisitet.

Interaksjoner ble ikke observert når busulfan ble kombinert med flukonazol (soppmiddel). Publiserte studier av voksne beskriver at ketobemidon (analgetikum) kan være forbundet med høye nivåer av busulfan i plasma. Spesiell forsiktighet anbefales derfor når disse to stoffene kombineres.

For BuCy2-regimet (hos voksne) er det rapportert at tidsintervallet mellom siste orale busulfanadministrasjon og første cyklofosfamidadministrasjon kan påvirke utviklingen av toksisiteter. En redusert forekomst av hepatisk veneokklusiv sykdom (HVOD) og annen regimerelatert toksisitet er observert hos pasienter når tiden mellom siste dose av oralt busulfan og første dose av cyklofosfamid er > 24 timer.

Busulfan og fludarabin har ingen felles metaboliseringsmekanisme.

For FB-regimer er det i publiserte studier ikke rapportert noen legemiddel/legemiddel-interaksjoner mellom intravenøs busulfan og fludarabin hos voksne.

For BuMel-regimet hos pediatrik populasjon er det rapportert at administrering av melfalan mindre enn 24 timer etter siste perorale busulfandose kan påvirke utviklingen av toksisiteter.

Paracetamol er beskrevet å redusere glutationnivåer i blod og vev, og kan derfor redusere busulfan clearance når de brukes i kombinasjon (se pkt. 4.4).

Enten fenytoin eller benzodiazepiner ble administrert som krampeprofylakse hos pasienter som deltok i kliniske studier med intravenøs busulfan (se punkt 4.2 og 4.4).

Samtidig systemisk administrasjon av fenytoin til pasienter som får høydose oralt busulfan, er rapportert å øke busulfan clearance på grunn av induksjon av glutation-S-transferase, mens ingen interaksjoner er rapportert når benzodiazepiner som diazepam, klonazepam og lorazepam er brukt til å forebygge krampeanfallet med høydose busulfan.

Ingen holdepunkter for en igangsettingseffekt av fenytoin er sett i Busilvex-data. En klinisk fase II-studie ble utført for å vurdere effekten av krampeprofylakse på intravenøs busulfan farmakokinetikk. I denne studien fikk 24 voksne pasienter klonazepam (0,025-0,03 mg/kg/dag som kontinuerlige infusjoner i.v.) som krampeprofylakse, og PK-data for disse pasientene ble sammenlignet med data for pasienter som ble behandlet med fenytoin. En dataanalyse via en populasjonsfarmakokinetisk metode indikerte ingen forskjell på intravenøs busulfan clearance mellom behandling med fenytoin og klonazepam, og derfor ble liknende busulfanplasmaeksposeringer oppnådd uansett type krampeprofylakse.

Interaksjoner ble ikke observert når busulfan ble kombinert med 5-HT<sub>3</sub> antiemetika som ondansetron og granisetron.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Hematopoietisk stamcelletransplantasjon er kontraindisert hos gravide kvinner. Busilvex er derfor kontraindisert ved graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (embryoføtal dødelighet og misdannelser i prekliniske studier) (se pkt. 5.3).

Det er ingen eller begrenset mengde data om bruk av busulfan eller DMA hos gravide kvinner. Noen få tilfeller av medfødte misdannelser er rapportert med lavdose oral busulfan, som ikke nødvendigvis kan tilskrives virkestoffet, og eksponering i tredje trimester kan være forbundet med hemmet

intrauterin vekst.

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandlingen.

#### Amming

Det er ukjent om busulfan eller DMA blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for tumorigenitet vist for busulfan i studier hos mennesker og dyr, skal amming opphøre ved behandling med Busulfan.

#### Fertilitet

Busulfan og DMA kan svekke mannens eller kvinnens fertilitet. Det anbefales derfor ikke å bli gravide under behandlingen og opptil 6 måneder etter behandlingen, og å rådføre seg om kryokonservering av sæd før behandlingen på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet (se pkt. 4.4).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ikke relevant.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

##### *Busilvex i kombinasjon med cyklofosamid eller melfalan*

##### *Hos voksne*

Opplysninger om bivirkninger stammer fra to kliniske studier (n=103) med Busilvex. Alvorlig toksisitet som omfatter blod-, lever- og respirasjonssystemene ble ansett som forventede konsekvenser av det forberedende regimet og transplantasjonsprosessen. Disse inkluderer infeksjon og transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) som selv om ikke direkte relatert, var hovedårsakene til morbiditet og mortalitet, spesielt ved allogen stamcelletransplantasjon.

##### *Sykdommer i blod og lymfatiske organer:*

Benmargssuppresjon og immunsuppresjon var de ønskede terapeutiske virkningene av det forberedende regimet. Derfor fikk alle pasientene uttalt cytopeni: leukopeni 96 %, trombocytopeni 94 % og anemi 88 %. Median tid til nøythropeni var 4 dager for både autologe og allogene pasienter. Median varighet av nøythropeni var 6 og 9 dager for hhv. autologe og allogene pasienter.

##### *Forstyrrelser i immunsystemet:*

Data for forekomst av akutt transplantat-mot-vert-sykdom ble innhentet i OMC-BUS-4-studien (allogene) (n=61), og totalt 11 pasienter (18 %) fikk tilstanden. Forekomsten av akutt transplantat-mot-vert-sykdom grad I-II var 13 % (8/61), mens forekomsten av grad III-IV var 5 % (3/61). Akutt transplantat-mot-vert-sykdom ble vurdert som alvorlig hos 3 pasienter. Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom ble rapportert hvis det var alvorlig eller årsak til død, og ble rapportert som årsak til død hos 3 pasienter.

##### *Infeksiøse og parasittære sykdommer:*

39 % av pasientene (40/103) fikk en eller flere episoder med infeksjon, hvorav 83 % (33/40) ble vurdert som milde eller moderate. Pneumoni var fatal hos 1 % (1/103) og livstruende hos 3 % av pasientene. Andre infeksjoner ble vurdert som alvorlige hos 3 % av pasientene. Feber ble rapportert hos 87 % av pasientene og vurdert som mild/moderat hos 84 % og alvorlig hos 3 %. 47 % av pasientene fikk forkjølelse som var mild/moderat hos 46 % og alvorlig hos 1 %.

##### *Sykdommer i lever og galleveier:*

15 % av de alvorlige bivirkningene (SAE) omfattet levertoksisitet. Veneokklusiv sykdom er en velkjent mulig komplikasjon av forberedende terapi som oppstår etter transplantasjon. Seks av 103 pasienter (6 %) fikk veneokklusiv sykdom, som forekom hos 8,2 % (5/61) allogene pasienter (fatalt

hos 2 pasienter) og 2,5 % (1/42) av autologe pasienter. Forhøyet bilirubin (n=3) og forhøyet ASAT (n=1) ble også observert. To av de fire pasientene over med alvorlig serumlevertoksisitet var blant pasientene med diagnostisert veneokklusiv sykdom.

#### Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

En pasient fikk et fatalt tilfelle av akutt lungesviktsyndrom med påfølgende respirasjonssvikt forbundet med interstiell lungefibrose i Busilvex-studiene.

#### Pediatrisk populasjon

Opplysninger om bivirkninger kommer fra den kliniske studien av barn/ungdom (n=55). Alvorlig toksisitet som omfatter lever- og respirasjonssystemet, ble ansett som forventede konsekvenser av den forberedende behandlingen og transplantasjonsprosessen.

#### Forstyrrelser i immunsystemet:

Data for forekomst av akutt transplantat-mot-vert-sykdom (a-GVHD) ble innhentet fra allogene pasienter (n=28), og totalt 14 pasienter (50 %) fikk tilstanden. Forekomsten av akutt transplantat-mot-vert-sykdom grad I-II var 46,4 % (13/28), mens forekomsten av grad III-IV var 3,6 % (1/28). Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom ble kun rapportert hvis det var årsak til død: En pasient døde 13 måneder etter transplantasjon.

#### Infeksiøse og parasittære sykdommer:

89 % av pasientene (49/55) fikk infeksjoner (dokumentert og ikke-dokumentert febril nøytropeni). Mild/moderat feber ble rapportert hos 76 % av pasientene.

#### Sykdommer i lever og galleveier:

Grad 3 forhøyede transaminaser ble rapportert hos 24 % av pasientene. Veneokklusiv sykdom (VOS) ble rapportert hos henholdsvis 15 % (4/27) og 7 % (2/28) av de autologe og allogene pasientene. Den veneokklusive sykdommen var verken fatal eller alvorlig, og alle pasienter ble restituerte.

#### Busilvex i kombinasjon med fludarabin (FB)

##### Hos voksne

Sikkerhetsprofilen til Busilvex kombinert med fludarabin (FB) er undersøkt ved en gjennomgang av bivirkninger fra publiserte data fra kliniske studier med RIC-regimer. I disse studiene fikk totalt 1574 pasienter FB som kondisjonering med redusert intensitet (RIC) før transplantasjon av hematopoietiske stamceller.

Myelosuppresjon og immunsuppresjon var de ønskede terapeutiske effekter av kondisjoneringsregimet og ble derfor ikke betraktet som bivirkninger.

#### Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Forekomsten av infeksjon eller reaktivering av opportunistiske infeksiøse agens reflekterer hovedsakelig immunstatusen til pasienten som får forberedende behandling.

De hyppigst forekommende infeksiøse bivirkningene var Cytomegalovirus (CMV)-reaktivering [spredning: 30,7 % - 80,0 %], Epstein-Barr Virus (EBV)-reaktivering [spredning: 2,3 % - 61 %], bakterieinfeksjon [spredning: 32,0 % - 38,9 %] og virusinfeksjoner [spredning: 1,3 % - 17,2 %].

#### Gastrointestinale sykdommer:

Høyeste forekomst av kvalme og oppkast var 59,1 % og høyeste forekomst av stomatitt var 11 %.

#### Sykdommer i nyre og urinveier:

Det er hevdet at forberedende regimer som omfatter fludarabin, er forbundet med høyere forekomst av opportunistiske infeksjoner etter transplantasjon, på grunn av den immunsuppressive effekten av fludarabin. Forsinket hemoragisk cystitt som oppstod 2 uker etter transplantasjon, er sannsynligvis relatert til virusinfeksjon / reaktivering av virus. Hemoragisk cystitt, deriblant hemoragisk cystitt som er induert av virusinfeksjon, ble rapportert i en forekomst mellom 16 % og 18,1 %.



### Sykdommer i lever og galleveier:

Det ble rapportert om veneokklusiv sykdom i en forekomst mellom 3,9 % og 15,4 %.

Den behandlingsrelaterte mortalitet / mortalitet uten tilbakefall (TRM/NRM) rapportert inntil dag+100 etter transplantasjon, ble også undersøkt ved en gjennomgang av publiserte data fra kliniske studier. Det ble betraktet som dødsfall som kunne tilskrives sekundære bivirkninger etter HPCT og som ikke var relatert til tilbakefall/progresjon av de underliggende hematologiske maligniteter.

De vanligste årsakene til rapportert TRM/NRM var infeksjon/sepsis, transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD), lungesykdommer og organsvikt.

### Oppsummering av bivirkninger i tabellformat

Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkninger registrert under kartlegging etter markedsføring, er implementert i tabellene med forekomst "ikke kjent".

### Busilvex i kombinasjon med syklofosamid eller melfalan

Bivirkninger rapportert hos både voksne og pediatriske pasienter i mer enn ett isolert tilfelle, er oppgitt nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Rhinit Faryngitt			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Trombocytopeni Febril nøytropeni Anemi Pancytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergisk reaksjon			
Endokrine sykdommer				Hypo- gonadisme**
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi Hyperglykemi Hypokalsemi Hypokalemi Hypomagnesemi Hypofosfatemi	Hyponatremi		
Psykiatriske lidelser	Angst Depresjon Søvnløshet	Forvirring	Delirium Nervøsitet Hallusinasjon Uro	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Svimmelhet		Krampeanfall Encefalopati Cerebral blødning	
Øyesykdommer				Grå stær Fortynnet hornhinne Linsesykdommer ***

Hjertesykdommer	Takykardi	Arytmi Atrieflimmer Kardiomegali Perikard effusjon Perikarditt	Ventrikulære ekstrasystoler Bradykardi	
Karsykdommer	Hypertensjon Hypotensjon Trombose Vasodilatasjon		Lårarterie- trombose Kapillært lekkasjesyndro m	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné Neseblødning Hoste Hikke	Hyperventilering Respirasjonssvikt Alveoleblødninger Astma Atelektase Pleuraeffusjon	Hypoksi	Interstitiell lungesykdom **
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt Diaré Abdominale smerter Kvalme Oppkast Dyspepsi Ascites Forstoppelse Analt ubehag	Blodoppkast Ileus Øsofagitt	Gastrointestinal blødning	Tann- hypoplasi**
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatomegali Gulsott	Lever veneokklusiv sykdom*		
Hud- og underhudssyk- dommer	Utslett Kløe Alopeci	Hudavskalling Erytem Pigmentlidelser		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsmerter Ryggsmerter Leddsmerter			
Sykdommer i nyre og urinveier	Dysuri Oliguri	Hematuri Moderat nyreinsuffisiens		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Prematur menopause Ovariesvikt **
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	Asteni Forkjølelse Feber Brystsmerter Ødem Generelt ødem Smerter Smerte eller betennelse på injeksjonsstedet Mukositt			

Undersøkelser	Forhøyde transaminaser Forhøyet bilirubin Forhøyet GGT Forhøyede alkaliske fosfater Vektøkning Unormale pustelyder Forhøyet kreatinin	BUN økning Nedsatt egekjonsfraksjon		
---------------	---	--	--	--

\*Lever vene okklusiv sykdom forekommer hyppigere i den pediatrike populasjonen.

\*\* Rapportert etter markedsføring med i.v. busulfan

\*\*\* Rapportert etter markedsføring med peroral busulfan

### Busilvex i kombinasjon med fludarabin (FB)

Forekomsten av hver bivirkning som er oppgitt i tabellen nedenfor, er definert i henhold til høyeste forekomst observert i publiserte kliniske studier med RIC-regimer. Populasjonen som ble behandlet med FB var tydelig identifisert, uavhengig av regimer for administrering av busulfan og endepunkter. Bivirkninger rapportert i mer enn ett isolert tilfelle, er oppgitt nedenfor etter organklassesystem og frekvens.

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent*
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Virusinfeksjon CMV-reakivering EBV-reakivering Bakterieinfeksjon	Invasiv soppinfeksjon Lungeinfeksjon	Hjerneabscess Cellulitt Sepsis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Febril nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoalbuminemi Elektrolyttforstyrrelser Hyperglykemi		Anoreksi
Psykiatriske lidelser			Agitasjon Forvirringstilstand Hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Nevrologiske sykdommer [ikke klassifisert annet]	Cerebral blødning Encefalopati
Hjertesykdommer			Atrieflimmer
Karsykdommer		Hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Lungeblødning	Respirasjonssvikt
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast Diaré Stomatitt		Gastrointestinal blødning, tannhypoplasi*
Sykdommer i lever	Veno-okklusiv		Ikterus

og galleveier	leversykdom		Leversykdommer
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	
Sykdommer i nyre og urinveier	Hemoragisk cystitt**	Nyresykdommer	Oliguri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mukositt		Asteni Ødem Smerte
Undersøkelser	Forhøyede transaminaser Forhøyet bilirubin Forhøyet alkalinfosfatase	Forhøyet kreatinin	Forhøyet blodlaktatdehydrogenase Forhøyet blodnivå av urinsyre Forhøyet blodurea Forhøyet GGT Vektøkning

\* Rapportert etter markedsføring

\*\* Omfatter hemoragisk cystitt som er indusert av virusinfeksjon

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Den viktigste toksiske effekten er uttalt myeloablasjon og pancytopeni men sentralnervesystem, lever, lunger og gastrointestinaltraktus kan også påvirkes.

Det finnes ingen kjent antidot mot Busilvex annet enn hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Uten hematopoietisk stamcelletransplantasjon, vil den anbefalte dosen av Busilvex utgjøre en overdosering med busulfan. Hematologisk status bør kontrolleres nøye og omfattende støttetiltak iverksettes etter medisinsk behov.

Det har vært to rapporter om at busulfan er dialyserbart, så dialyse bør overveies ved en eventuell overdosering. Da busulfan metaboliseres ved konjugering med glutation, kan administrasjon av glutation vurderes.

Det må tas hensyn til at overdosering med Busilvex også vil øke eksponeringen for DMA. Hos mennesker var de viktigste toksiske virkningene levertoksisitet og sentralnervøse effekter (SNS). SNS-forandringer kommer før de mer alvorlige bivirkningene. Det finnes ingen kjent spesifikk antidot for overdosering med DMA. Ved overdosering vil håndtering omfatte generell symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alkylsulfonater, ATC-kode: L01A B01.

#### Virkningsmekanisme

Busulfan er et potent cytotoxisk stoff og et bifunksjonelt alkyleringsmiddel. I vandig medium gir frisetting av metansulfonatgruppene karboniumioner som kan alkylere DNA, noe som antas å være en

viktig biologisk mekanisme for dets cytotoxiske effekt.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### Busilvex i kombinasjon med cyklofosamid (BuCy2)

##### *Hos voksne*

Dokumentasjon på sikkerhet og effekt av Busilvex i kombinasjon med cyklofosamid i BuCy2-regimet før konvensjonell allogen og/eller autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon kommer fra to kliniske studier (OMC-BUS-4 og OMC-BUS-3).

To prospektive, åpne, ukontrollerte fase II-studier med én behandlingsgruppe ble utført på pasienter med hematologisk sykdom, de fleste med langtkommen sykdom.

Inkluderte sykdommer var akutt leukemi etter første remisjon, i første eller senere tilbakefall, i første remisjon (høyrisiko), eller induksjonssvikt; kronisk myelogen leukemi i kronisk eller langtkommen fase; primær refraktær eller resistent tilbakefalt Hodgkin's sykdom eller non-Hodgkin's lymfom og myelodysplastisk syndrom.

Pasientene fikk doser på 0,8 mg/kg busulfan hver 6. time som infusjon, totalt 16 doser etterfulgt av cyklofosamid 60 mg/kg én gang daglig i to dager (BuCy2-regime).

Primære effektparametre i disse studiene var myeloablasjon, transplantat festet seg, tilbakefall og overlevelse.

I begge studier fikk alle pasientene et 16/16 doseringsregime av Busilvex. Ingen pasienter ble tatt av behandling på grunn av bivirkninger relatert til Busilvex.

Alle pasienter fikk uttalt benmargssuppresjon. Tiden til absolutt nøytrofiltall (ANC) var over  $0,5 \times 10^9/l$  var 13 dager (spredning 9-29 dager) hos allogene pasienter (OMC-BUS 4) og 10 dager (spredning 8-19 dager) hos autologe pasienter (OMC-BUS 3). Transplantat festet hos alle evaluerbare pasienter. Det er ingen primær eller sekundær avvisning av transplantat. Total dødelighet og dødelighet uten tilbakefall mer enn 100 dager etter transplantasjon var hhv. (8/61) 13 % og (6/61) 10 % hos allotransplanterte pasienter. I samme periode var det ingen dødsfall blant de autologe mottakerne.

##### *Pediatrik populasjon*

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av Busilvex i kombinasjon med cyklofosamid i BuCy4 eller med melfalan i BuMel-regimet før konvensjonell allogen og/eller autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon kommer fra den kliniske studien F60002 IN 101 G0.

Pasientene fikk doseringen angitt i pkt. 4.2.

Alle pasientene fikk uttalt benmargssuppresjon. Tiden til absolutt nøytrofiltall (ANC) over  $0,5 \times 10^9/l$  var 21 dager (spredning 12-47 dager) hos allogene pasienter, og 11 dager (spredning 10-15 dager) hos autologe pasienter. Transplantat festet hos alle barn. Det er ingen primær eller sekundær avvisning av transplantat. 93 % av de allogene pasientene viste komplett kimerisme. Det var ingen regimerelaterte dødsfall i de første 100 dagene etter transplantasjon og opptil 1 år etter transplantasjon.

#### Busilvex i kombinasjon med fludarabin (FB)

##### *Hos voksne*

Dokumentasjon av sikkerhet og effekt av Busilvex i kombinasjon med fludarabin (FB) før allogen og/eller autolog HPCT, stammer fra litteraturgjennomgang av 7 publiserte studier med 731 pasienter med myeloide og lymfoide maligniteter, som hadde fått intravenøs infusjon med busulfan én gang daglig i stedet for fire doser daglig.

Pasientene fikk forberedende behandling basert på administrering av fludarabin umiddelbart fulgt av én enkeltdose av busulfan på 3,2 mg/kg daglig i 2 eller 3 etterfølgende dager. Den totale dosen av busulfan per pasient var mellom 6,4 mg/kg og 9,6 mg/kg.

FB-kombinasjonen ga tilstrekkelig myeloablasjon modulert av intensiteten til kondisjoneringsregimet via justering av antall dager med busulfan-infusjon. I de fleste studiene ble det rapportert rask og fullstendig aksept av transplantat hos 80-100 % av pasientene. I de fleste publikasjoner er det

rapportert en fullstendig donor-kimerisme ved dag+30 for 90-100 % av pasientene. De langsiktige utfallene bekreftet at effekten ble opprettholdt uten uventede hendelser.

Data fra en nylig fullført prospektiv, multisenter, fase II-studie som inkluderte 80 pasienter i alderen 18 til 65 år, diagnostisert med ulike hematologiske maligniteter, er nå tilgjengelig. Alle pasienter fikk allo-HTC med FB (3 dager med Busilvex) kondisjoneringsregime med redusert intensitet. I denne studien aksepterte alle utenom én pasient transplantatet med en median på 15 (spredning 10–23) dager etter allo-HCT. Den kumulative forekomsten for normalt nøytrofiltall på dag 28 var 98,8 % (95 % KI, 85,7–99,9 %). Normalt platetall ved aksept av transplantat forekom ved median 9 (spredning 1–16) dager etter allo-HCT.

Total overlevelse (OS) ved 2 år var 61,9 % (95 % KI, 51,1–72,7 %). Ved 2 år var den kumulative forekomsten av NRM 11,3 % (95 % KI, 5,5–19,3 %), og tilbakefallsrate eller progresjon fra allo-HCT var 43,8 % (95 % KI, 31,1–55,7 %). Kaplan-Meier-estimatet av DFS ved 2 år var 49,9 % (95 % KI, 32,6–72,7 %).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til Busilvex er studert. Opplysningene som presenteres for biotransformasjon og eliminasjon er basert på oralt busulfan.

### Farmakokinetikk hos voksne

#### Absorpsjon

Farmakokinetikken til intravenøs busulfan ble studert hos 124 evaluerbare pasienter etter 2 timers intravenøs infusjon av totalt 16 doser over fire dager. Umiddelbar og fullstendig tilgjengelighet av dosen oppnås etter intravenøs infusjon av busulfan. Tilsvarende blodeksponering ble observert når plasmakonsentrasjoner ble sammenlignet hos voksne pasienter som fikk oralt og intravenøst busulfan, hhv. 1 mg/kg og 0,8 mg/kg. Liten inter- (CV=21 %) og intra- (CV=12 %) pasientvariasjon av busulfan-eksponering ble vist i en populasjonsfarmakokinetisk analyse med 102 pasienter.

#### Distribusjon

Terminalt distribusjonsvolum  $V_z$  varierte mellom 0,62 og 0,85 l/kg.

Busulfankonsentrasjoner i cerebrospinalvæske er sammenlignbare med de i plasma, selv om disse konsentrasjonene sannsynligvis er utilstrekkelige for antineoplastisk aktivitet.

Reversibel binding til plasmaproteiner var ca. 7 %, mens irreversibel binding, primært til albumin, var ca. 32 %.

#### Biotransformasjon

Busulfan metaboliseres hovedsakelig ved konjugering med glutation (spontan og glutatione-S-transferasemediert). Glutationkonjugatet metaboliseres videre i lever ved oksidering. Ingen av metabolittene antas å bidra signifikant til effekt eller toksisitet.

#### Eliminasjon

Total clearance i plasma var 2,25 - 2,74 ml/minutt/kg. Terminal halveringstid var fra 2,8 til 3,9 timer.

Ca. 30 % av administrert dose utskilles i urin i løpet av 48 timer med 1 % som uendret busulfan.

Eliminasjon i fæces er ubetydelig. Irreversibel proteinbinding kan forklare ufullstendig gjenfinning.

Bidrag fra metabolitter med lang levetid utelukkes ikke.

#### Linearitet

Det ble vist proporsjonal økning av busulfan-eksponering med dosen etter intravenøst busulfan opp til 1 mg/kg.

Sammenlignet med regimet med dosering fire ganger daglig, er regimet med dosering én gang daglig karakterisert ved høyere maksimalkonsentrasjon, ingen legemiddelakkumulering og en utvaskingsperiode (uten sirkulerende busulfan) mellom etterfølgende administreringer.

Litteraturgjennomgangen gjorde det mulig å sammenligne PK-serier fra samme studie eller fra flere studier, og viste uendrede dose-uavhengige farmakokinetiske parametre uansett dose eller administreringsskjema. Det ser ut til at den anbefalte intravenøse busulfandosen, administrert enten

som én infusjon (3,2 mg/kg) eller som 4 separate infusjoner (0,8 mg/kg), gir ekvivalent daglig plasmaeksposering med tilsvarende inter- og intra-variabilitet. Kontrollen av AUC for intravenøs busulfan innenfor det terapeutiske vinduet, er derfor ikke endret, og det ble vist en tilsvarende måloppnåelse for de to skjemaene.

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Litteraturen for busulfan antyder et terapeutisk AUC-vindu mellom 900 og 1500 µmol/l.minutt per administrering (tilsvarende en daglig eksponering på mellom 3600 og 6000 mikromol/l.minutt). I kliniske studier med intravenøs busulfan administrert i en dose på 0,80 mg/kg fire ganger daglig, var 90 % av pasientenes AUC-verdier under øvre grense for AUC (1500 mikromol/l.minutt), og minst 80 % var innenfor tilsiktet terapeutisk vindu (900-1500 mikromol/l.minutt). Tilsvarende ble oppnådd innenfor den daglige eksponeringen på 3600 - 6000 mikromol/l.minutt etter administrering av intravenøs busulfan i en dose på 3,2 mg/kg én gang daglig.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt lever- eller nyrefunksjon*

Virkningene av nyredysfunksjon på intravenøs busulfanomsatning er ikke undersøkt.

Virkningene av leverdysfunksjon på intravenøs busulfanomsatning er ikke undersøkt. Risikoen for levertoksisitet kan likevel være økt i denne populasjonen.

Tilgjengelige intravenøs busulfandata fra pasienter over 60 år har ikke vist noen effekter av alder på busulfan clearance.

##### *Pediatrik populasjon*

Kontinuerlig variasjon av clearance fra 2,49 til 3,92 ml/minutt/kg er konstatert hos barn fra < 6 måneder opptil 17-årsalder. Halveringstiden varierte fra 2,26 til 2,52 t. Inter- og intra-pasient-variasjoner i plasmaeksposering var lavere enn hhv. 20 % og 10 %.

En populasjonsfarmakokinetisk analyse er utført på en gruppe med 205 barn passende fordelt i forhold til kroppsvekt (3,5 til 62,5 kg), biologiske karakteristikk og sykdommer (ondartet og ikke ondartet), og dermed representativ for den høye heterogeniteten blant barn som gjennomgår HPCT. Denne studien viste at kroppsvekt var den dominerende kovariasjon for å forklare farmakokinetisk variabilitet av busulfan hos barn etter kroppsflate eller alder.

Ved den anbefalte dosen for barn som beskrevet i pkt. 4.2, oppnådde over 70 % og opptil 90 % av barn  $\geq$  9 kg det terapeutiske vinduet (900-1500 mikromol/l.minutt). Det ble imidlertid observert en høyere variabilitet hos barn < 9 kg, der 60 % av barna oppnådde det terapeutiske vinduet (900-1500 mikromol/l.minutt). For de resterende 40 % av barna < 9 kg som havnet utenfor målområdet, var AUC jevnt fordelt enten under eller over ønskede grenseverdier; dvs. 20 % < 900 mikromol/l.min og 20 % > 1500 mikromol/l.min etter en dose på 1 mg/kg. Hos barn < 9 kg kan en kontroll av plasmakonsentrasjoner av busulfan (terapeutisk legemiddelmonitorering) for dosejustering derfor gi en bedre busulfan effekt, spesielt hos ekstremt små barn og for tidlig født.

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold:

Den vellykkede blodproduksjonen som ble oppnådd hos alle pasientene i fase II-studiene, viser at AUC-ene er riktige. Forekomsten av veneokklusiv sykdom var ikke relatert til overeksponering. Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold ble observert mellom stomatitt og AUC hos autologe pasienter og mellom bilirubinøkning og AUC i en kombinert autolog og allogenisk pasientanalyse.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Busulfan er mutagent og klastogent. Busulfan var mutagent hos *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* og bygg. Busulfan induerte kromosomforandringer in vitro (humane og gnagerceller) og in vivo (gnagere og mennesker). Forskjellige kromosomforandringer er observert i celler fra pasienter som får oralt busulfan.

Busulfan tilhører en klasse av stoffer som er potensielt karsinogene på grunn av sin virkningsmekanisme. På bakgrunn av humane data er busulfan klassifisert av IARC som et humant karsinogen. WHO har konkludert med at det er en årsakssammenheng mellom busulfaneksponering og kreft. Tilgjengelige data fra dyrestudier underbygger det karsinogene potensialet til busulfan.

Intravenøs administrasjon av busulfan til mus økte forekomsten av thymus- og ovariesvulster signifikant.

Busulfan er teratogent hos rotter, mus og kaniner. Misdannelser og avvik omfattet signifikante endringer i muskler og skjelett, økning av kroppsvekt og størrelse. Hos drektige rotter ga busulfan sterilitet hos både hann- og hunnavkom som følge av fravær av kimceller i testikler og ovarier. Busulfan viste seg å forårsake sterilitet hos gnagere. Busulfan reduserte antallet oocytter hos hunnrotter og forårsaket sterilitet hos hannrotter og hamstere.

Gjentatte doser av DMA ga tegn på levertoksisitet, først økninger av kliniske enzymer i serum etterfulgt av histopatologiske endringer i hepatocytene. Høyere doser kan gi levernekrose, og leverskade kan ses etter enkle kraftige eksponeringer.

DMA er teratogent hos rotter. Doser på 400 mg/kg/dag av DMA gitt under organdannelse forårsaket signifikante utviklingsavvik. Misdannelsene omfattet alvorlige forandringer i hjerte og/eller hovedårer: felles truncus arteriosus og ingen ductus arteriosus, koarktasjon av truncus pulmonalis og lungearterier, intraventrikulære defekter i hjertet. Andre hyppige avvik omfattet ganespalte, anasarka og skjelettavvik i virvler og ribben. DMA nedsetter fertilitet hos hann- og hunnagnagere. En enkel s.c. dose på 2,2 g/kg gitt på drektighetsdag 4 ga drektigheitsavbrudd hos 100 % av testede hamstere. En daglig DMA-dose på 450 mg/kg gitt til rotter i ni dager forårsaket inaktiv spermatogenese.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Dimetylacetamid  
Makrogol 400.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Bruk ikke polykarbonatsprøyter sammen med Busilvex.

### **6.3 Holdbarhet**

Hetteglass: 3 år

#### Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet etter fortynning med glukose 5 % eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon er vist ved bruk:

- 8 timer (inkludert infusjonstid) etter fortynning ved oppbevaring ved 20 °C ± 5 °C
- 12 timer etter fortynning ved oppbevaring ved 2 °C – 8 °C fulgt av 3 timer oppbevart ved 20 °C ± 5 °C (inkludert infusjonstid)

Ut ifra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart etter fortynning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er holdbarhet under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk brukers ansvar, og vil normalt ikke være mer enn nevnt ovenfor når fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptisk forhold.



## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).  
Fortynnet løsning må ikke fryses.  
Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i klare hetteglass (type I) med butylgummipropp dekket av et lilla aluminiumsforseglingsdeksel.  
Multipakning med 8 (2 esker med 4) hetteglass.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

### Tilberedning av Busilvex

Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft bør overveies.

Alle overføringsprosedyrer krever streng overholdelse av aseptiske teknikker, fortrinnsvis ved bruk av et avtrekk med vertikal laminær flow.

Som for andre cytotoksiske forbindelser, bør det utvises forsiktighet ved håndtering og tilberedning av Busilvex oppløsning:

- Bruk av hansker og beskyttende bekledding anbefales.
- Dersom Busilvex eller fortynnet Busilvex oppløsning kommer i kontakt med hud eller slimhinner, vask dem umiddelbart grundig med vann.

### Beregning av mengde Busilvex som skal fortynnes og fortynningsmiddel

Busilvex må fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon før bruk, eller glukoseoppløsning til injeksjon 5 %.

Mengden fortynningsmiddel må være 10 ganger volumet av Busilvex for å sikre en endelig konsentrasjon av busulfan på ca. 0,5 mg/ml. For eksempel:

Mengde Busilvex og fortynningsmiddel som skal administreres beregnes som følger:  
for en pasient med kroppsvekt Y kg:

- Mengde Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busilvex som skal fortynnes}$$

Y: pasientens kroppsvekt i kg  
D: Busilvex-dose (se pkt. 4.2)

- Mengde fortynningsmiddel:

$$(A \text{ ml Busilvex}) \times (10) = B \text{ ml fortynningsmiddel}$$

For å lage den endelige oppløsningen til infusjon, tilsett (A) ml Busilvex til (B) ml fortynningsmiddel (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller glukoseoppløsning til injeksjon 5 %).

### Tilberedning av oppløsning til infusjon

- Busilvex skal tilberedes av kvalifisert helsepersonell ved hjelp av steril teknikk. Bruk en sprøyte (ikke polykarbonat) tilpasset med en kanyle:

- det beregnede volumet av Busilvex må trekkes opp fra hetteglasset.
- innholdet i sprøyten må overføres til en infusjonspose (eller sprøyte) som allerede inneholder den beregnede mengden fortynningsmiddel. Busilvex må alltid tilsettes i fortynningsmidlet, ikke fortynningsmidlet i Busilvex. Busilvex må ikke tilsettes i en infusjonspose som ikke inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller glukoseoppløsning til injeksjon 5 %.
- Oppløsningen må blandes godt ved å vende flere ganger.

Etter fortykning inneholder 1 ml oppløsning til infusjon 0,5 mg busulfan.

Fortynnet Busilvex er en klar, fargeløs oppløsning.

#### Bruksanvisning

Skyll infusjonsslangen før og etter hver infusjon med ca. 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller glukose (5 %) oppløsning til injeksjon.

Det gjenværende legemidlet må ikke skylles inn i infusjonsslangen da hurtig infusjon av Busilvex ikke er testet og ikke anbefales.

Hele den foreskrevne Busilvexdosen skal gis i løpet av to eller tre timer avhengig av kondisjoneringsregimet..

Små volumer kan gis over 2 timer ved hjelp av elektriske sprøyter. Da skal infusjonssett med minimalt volum brukes (dvs. 0,3-0,6 ml), primes med legemiddelløsning før igangsetting av den faktiske Busilvex-infusjonen og deretter spyles med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridløsning til injeksjon eller glukoseløsning (5 %) til injeksjon.

Busilvex må ikke gis samtidig med annen intravenøs oppløsning.

Polykarbonatsprøyter må ikke brukes sammen med Busilvex.

Kun til engangsbruk. Kun klare oppløsninger uten partikler skal brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoxiske legemidler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pierre Fabre Médicament  
45, Place Abel Gance  
F-92654 Boulogne Billancourt Cedex  
Frankrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/254/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. juli 2003

Dato for siste fornyelse: 8. juli 2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

#### **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pierre Fabre Médicament Production  
Site Aquitaine Pharm International  
Avenue du Béarn -Idron  
F-64320  
Frankrike

#### **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

#### **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

#### **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE MED BLUE BOX  
{eske med 8 hetteglass à 10 ml}**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Busilvex 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
busulfan

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En ml konsentrat inneholder 6 mg busulfan og gir 0,5 mg/ml av busulfan etter fortynning

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hvert hetteglass inneholder dimetylacetamid og makrogol 400

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Multipakning: 8 (2 esker med 4) hetteglass à 10 ml  
60 mg per hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Intravenøs bruk (i.v.)  
Må fortynnes før bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum: håndteres med forsiktighet.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato  
Les pakningsvedlegget for holdbarheten til fortynnet legemiddel



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pierre Fabre Médicament  
45, Place Abel Gance  
F-92654 Boulogne Billancourt Cedex  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/254/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel underlagt begrenset forskrivning.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE UTEN BLUE BOX**

{Eske med 4 hetteglass à 10 ml}

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Busilvex 6 mg/ml  
busulfan

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

60 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat  
4 hetteglass à 10 ml. Del av multipakning, skal ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Intravenøs bruk (i.v.)  
Må fortynnes før bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Exp

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/254/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

{10 ml type I-hetteglass}

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Busilvex 6 mg/ml sterilt konsentrat  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

Exp

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

60 mg/10 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Busilvex 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning busulfan**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Busilvex er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Busilvex
3. Hvordan du bruker Busilvex
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Busilvex
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Busilvex er og hva det brukes mot**

Busilvex inneholder virkestoffet busulfan, som tilhører en gruppe av medisiner kalt alkyliseringsmidler (cellegift). Busilvex ødelegger den opprinnelige benmargen før transplantasjon.

Busilvex brukes til voksne, nyfødte, barn og unge som en **behandling før transplantasjon**.

Hos voksne brukes Busilvex i kombinasjon med cyklofosamid eller fludarabin.

Hos nyfødte, barn og unge brukes Busilvex i kombinasjon med cyklofosamid eller melfalan.

Du vil få denne forberedende medisinen før du får transplantasjon av enten benmarg eller bloddannende (hematopoietiske) stamceller.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Busilvex**

##### **Bruk ikke Busilvex:**

- dersom du er allergisk overfor busulfan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Busilvex er et kraftig cytotoxisk legemiddel (cellegift) som gir betydelig reduksjon i antall blodceller.

Ved anbefalt dose er dette den ønskede effekten. Det vil derfor bli foretatt grundig oppfølging.

Det er mulig at bruk av Busilvex kan øke risikoen for å få en annen kreftform i fremtiden.

Du bør informere legen:

- dersom du har lever-, nyre-, hjerte- eller lungeproblemer.
- dersom du har hatt krampeanfallet.
- dersom du for tiden bruker andre legemidler.

**Dannelse av blodpropp i de små blodårene kan forekomme etter stamcelletransplantasjon (HCT) ved høye doser av legemidlet du behandles med i kombinasjon med andre legemidler.**

##### **Andre legemidler og Busilvex**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Busilvex kan gjensidig påvirke andre legemidler.

Det bør utvises spesiell forsiktighet hvis du bruker itraconazol og metronidazol (brukes ved visse

infeksjoner) eller ketobemidon (brukes ved smerter), da dette kan øke bivirkningene.

Bruk av paracetamol de siste 72 timer før eller sammen med Busilvex bør gjøres med forsiktighet.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg med lege dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid før du får behandling med Busilvex. Kvinner må ikke bli gravide under behandling med Busilvex og i 6 måneder etter behandling.

Kvinner må slutte å amme før de starter behandlingen med Busilvex.

Det må brukes sikker prevensjon når en av partene får Busilvex.

Det er mulig at du ikke lenger kan bli gravid (infertilitet) etter behandling med busulfan.

Hvis du ønsker å få barn, bør du diskutere dette med legen før behandling. Busilvex kan også gi symptomer på menopause og hos unge jenter kan det hindre at puberteten starter.

Menn som behandles med Busilvex rådes til ikke å bli fedre under og i opptil 6 måneder etter behandling.

## **3. Hvordan du bruker Busilvex**

### **Hvor mye og hvordan du får Busilvex:**

Dosen av Busilvex vil bli beregnet på bakgrunn av kroppsvekten din.

#### Voksne:

*Busilvex i kombinasjon med cyklofosamid*

- Den anbefalte dosen av Busilvex er 0,8 mg per kg
- Hver infusjon vil vare i 2 timer
- Busilvex vil bli gitt hver 6. time de 4 siste dagene før transplantasjon.

*Busilvex i kombinasjon med fludarabin*

- Anbefalt dose av Busilvex er 3,2 mg per kg
- Hver infusjon vil vare i 3 timer
- Busilvex vil bli gitt én gang daglig de 2 eller 3 siste dagene før transplantasjon.

#### Nyfødte, barn og ungdom (0 til 17 år):

Den anbefalte dosen av Busilvex i kombinasjon med cyklofosamid eller melfalan er basert på kroppsvekten og varierer mellom 0,8 og 1,2 mg/kg.

- Hver infusjon vil vare i 2 timer.
- Busilvex vil bli gitt hver 6. time i 4 påfølgende dager før transplantasjon.

### **Medisiner før du får Busilvex:**

Før du får Busilvex, vil du bli medisinert med

- krampeløsende legemidler for å forebygge krampeanfallet (fenytoin eller benzodiazepiner)
- kvalmestillende legemidler for å forebygge oppkast.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Alvorlige bivirkninger:**

De mest alvorlige bivirkningene av behandling med Busilvex eller av transplantasjonsmetoden kan omfatte redusert antall sirkulerende blodceller (tilsiktet effekt av legemidlet for å forberede deg til transplantatinfusjon), infeksjon, leversykdommer inkludert blokkering av en levervene, transplantatmot-vert-sykdom (transplantatet angriper kroppen din) og lungekomplikasjoner. Legen vil overvåke



antallet blodceller og leverenzymene regelmessig for å kunne oppdage og håndtere slike hendelser.

#### **Andre bivirkninger kan være:**

##### **Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 pasienter):**

**Blod:** reduksjon av sirkulerende blodceller (røde og hvite) og plater. **Infeksjoner. Nervesystem:** søvnløshet, angst, svimmelhet og depresjon. **Ernæring:** manglende appetitt, fall i magnesium, kalsium, kalium, fosfat, albumin i blod og økning av blodsukker. **Hjerte:** økning av hjerterefrekvens, økning eller fall i blodtrykk, vasodilatasjon (en tilstand med utvidede blodårer) og blodpropper. **Åndedrett:** kortpustethet, rennende nese (rhinitt), sår hals, hoste, hikke, neseblødning, unormale pustelyder. **Mage-tarm:** kvalme, betennelse i slimhinnene i munnen, oppkast, buksmerter, diaré, forstoppelse, halsbrann, ubehag i endetarmsåpningen, væske i buken. **Lever:** forstørret lever, gulsott, blokkering av en levervene. **Hud:** utslett, kløe, hårtap. **Muskler og ben:** rygg-, muskel- og leddsmerter. **Nyre:** økning i utskillelse av kreatinin, ubehag ved vannlating, redusert urinmengde og blod i urinen. **Generelt:** feber, hodepine, slapphet, frysninger, smerter, allergisk reaksjon, ødem, generelle smerter eller betennelse på injeksjonsstedet, brystmerter, betennelse i slimhinnene. **Undersøkelser:** forhøyede leverenzymmer og vektøkning.

##### **Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 pasienter):**

**Nervsystem:** forvirring, nevrologiske sykdommer. **Ernæring:** lavt nivå av natrium i blodet. **Hjerte:** endret og unormal hjerterytm, væskeopphopning eller betennelse rundt hjertet, redusert mengde blod pumpet ut fra hjertet. **Åndedrett:** raskere pusting, åndedrettssvikt, blødninger i alveolene (små poser i lungene), astma, kollaps av små områder av lungene, væske rundt lungene. **Mage-tarm:** betennelse i slimhinnene i spiserøret, lammelse av tarmene, oppkast av blod. **Hud:** fargeforandringer, rødhet, avskalling. **Nyre:** økt mengde nitrogenforbindelser i blodstrømmen, moderat nedsatt nyrefunksjon, nyresykdom.

##### **Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 pasienter):**

**Nervsystem:** delirium, nervøsitet, hallusinasjon, uro, unormal hjernefunksjon, hjerneblødninger og krampeanfoll. **Hjerte:** blodpropp i lårarterie, ekstra hjerteslag, redusert hjerterefrekvens, diffus lekkasje av væske fra kapillærer (små blodårer). **Åndedrett:** redusert mengde oksygen i blodet. **Mage-tarm:** blødning i mage og/eller tarm.

##### **Ikke kjent (kan ramme et ukjent antall pasienter)**

Nedsatt funksjon av kjønnskjerter.

Linsesykdommer inkludert sløret øyelinse (grå stær), og uklart syn (fortynning av hornhinnen).

Symptomer på menopause og infertilitet hos kvinner.

Hjerneabscess, betennelse i huden, generalisert infeksjon.

Lever sykdom.

Forhøyet blodlaktatdehydrogenase.

Forhøyet blodnivå av urinsyre og blodurea.

Ufullstendig utvikling av tenner.

##### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V\***. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Busilvex**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og esken etter Exp/Utløpsdato.

*Uåpnede hetteglass:*

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

*Fortynnet oppløsning:*

Kjemisk og fysisk stabilitet etter fortynning med glukose 5 % eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon er vist ved bruk i 8 timer (inkludert infusjonstid) etter fortynning ved oppbevaring ved 20 °C ± 5 °C eller 12 timer etter fortynning ved oppbevaring ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av 3 timer oppbevart ved 20 °C ± 5 °C (inkludert infusjonstid).  
Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Busilvex**

- Virkestoff er busulfan. Én ml konsentrat inneholder 6 mg busulfan (60 mg i ampullen). Etter fortynning: én ml oppløsning inneholder ca. 0,5 mg busulfan.
- Andre innholdsstoffer er dimetylacetamid og makrogol 400.

### **Hvordan Busilvex ser ut og innholdet i pakningen**

Busilvex består av et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og leveres i fargeløse hetteglass, hvert hetteglass inneholder 60 mg busulfan.

Busilvex leveres i multipakninger på 2 esker med 4 hetteglass hver.

Etter fortynning er Busilvex en klar, fargeløs oppløsning.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Pierre Fabre Médicament  
45, place Abel Gance  
F-92654 Boulogne-Billancourt cedex  
Frankrike

### **Tilvirker**

Pierre Fabre Médicament Production, site Aquitaine Pharm International  
Avenue du béarn  
F-64320 Idron  
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

### **Andre informasjonsskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

## TILBEREDNINGSANVISNING

### **Busilvex 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning busulfan**

Les denne anvisningen før tilberedning og administrasjon av Busilvex.

#### **1. PRESENTASJON**

Busilvex leveres som en klar, fargeløs oppløsning i 10 ml klare hetteglass (type I). Busilvex må fortynnes før administrasjon.

#### **2. ANBEFALING FOR TRYGG HÅNTERING**

Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft bør overveies.

Alle overføringsprosedyrer krever streng overholdelse av aseptiske teknikker, fortrinnsvis ved bruk av et avtrekk med vertikal laminær flow.

Som for andre cytotoksiske forbindelser, bør det utvises forsiktighet ved håndtering og tilberedning av Busilvex oppløsning:

- Bruk av hansker og beskyttende bekledning anbefales.
- Dersom Busilvex eller fortynnet Busilvex oppløsning kommer i kontakt med hud eller slimhinner, vask dem umiddelbart grundig med vann.

#### Beregning av mengde Busilvex som skal fortynnes og fortynningsmiddel

Busilvex må fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon før bruk, eller glukoseoppløsning til injeksjon 5 %.

Mengden fortynningsmiddel må være 10 ganger volumet av Busilvex for å sikre en endelig konsentrasjon av busulfan på ca. 0,5 mg/ml.

Mengde Busilvex og fortynningsmiddel som skal administreres beregnes som følger:  
for en pasient med kroppsvekt Y kg:

- Mengde Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busilvex som skal fortynnes}$$

Y: pasientens kroppsvekt i kg

D: Busilvex-dose (se pkt 4.2 i preparatomtalen)

- Mengde fortynningsmiddel:

$$(A \text{ ml Busilvex}) \times (10) = B \text{ ml fortynningsmiddel}$$

For å lage den endelige oppløsningen til infusjon, tilsett (A) ml Busilvex til (B) ml fortynningsmiddel (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller glukoseoppløsning til injeksjon 5 %).

### Tilberedning av oppløsning til infusjon

Busilvex må tilberedes av kvalifisert helsepersonell ved hjelp av steril teknikk.

- Bruk en sprøyte (ikke polykarbonat) tilpasset med en kanyle:
  - det beregnede volumet av Busilvex må trekkes opp fra hetteglasset.
  - innholdet i sprøyten må overføres til en infusjonspose (eller sprøyte) som allerede inneholder den beregnede mengden fortynningsmiddel. Busilvex må alltid tilsettes i fortynningsmidlet, ikke fortynningsmidlet i Busilvex. Busilvex må ikke tilsettes i en infusjonspose som ikke inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller glukoseoppløsning til injeksjon 5 %.
- Den fortynnede oppløsningen må blandes godt ved å vende flere ganger

Etter fortykning inneholder 1 ml oppløsning til infusjon 0,5 mg busulfan.

Fortynnet Busilvex er en klar, fargeløs oppløsning.

### Bruksanvisning

Skyll infusjonsslangen før og etter hver infusjon med ca. 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller glukose (5 %) oppløsning til injeksjon.

Det gjenværende legemidlet må ikke skylles i infusjonsslangen da hurtig infusjon av Busilvex ikke er testet og ikke anbefales.

Hele den foreskrevne Busilvexdosen skal gis i løpet av to eller tre timer avhengig av kondisjoneringsregimet.

Små volumer kan gis over 2 timer ved hjelp av elektriske sprøyter. Da skal infusjonssett med minimalt volum brukes (dvs. 0,3-0,6 ml), primes med legemiddelløsning før igangsetting av den faktiske Busilvex-infusjonen og deretter spyles med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridløsning til injeksjon eller glukoseløsning (5 %) til injeksjon.

Busilvex må ikke gis samtidig med annen intravenøs oppløsning.

Polykarbonatsprøyter må ikke brukes sammen med Busilvex.

Kun til engangsbruk. Kun klare oppløsninger uten partikler skal brukes.

### Oppbevaringsbetingelser

*Uåpnede hetteglass:*

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

*Fortynnet oppløsning:*

Kjemisk og fysisk stabilitet etter fortykning med glukose 5 % eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon er vist i 8 timer (inkludert infusjonstid) etter fortykning ved oppbevaring ved 20 °C ± 5 °C eller 12 timer etter fortykning ved oppbevaring ved 2 °C-8 °C fulgt av 3 timer oppbevart ved 20 °C ± 5 °C (inkludert infusjonstid).

Av mikrobiologiske hensyn bør fortynnet oppløsning brukes umiddelbart.

## **3. PROSEDYRE FOR RIKTIG DESTRUKSJON**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoxiske legemidler.

#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for busulfan, har CHMP kommet frem til følgende vitenskapelige konklusjoner:

I lys av av dataene presentert i den gjennomgåtte PSUR-rapporten, har PRAC vurdert at endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder busulfan var berettiget.

Syv litteraturreporter er publisert kumulativt angående forstyrrelse i tannutvikling. I en artikkel ble det undersøkt rollen til busulfan i unge rotter som resulterer i unormal rotutvikling; en gjennomgang av to tilfeller av immunsviktsykdommer behandlet med busulfan og syklofosamid der tannregulerende behandling ble gitt; ytterligere to kasusrapporter der hypoplasi av permanent tannanlegg er presentert; en gjennomgang som vurderte langtidseffektene av cytotoxisk terapi konkluderer at tannagenesi var mer utbredt hos pasienter behandlet med busulfan og syklofosamid; en studie med 81 pasienter konkluderte at busulfan er like toksisk som helkroppsbestråling i å forårsake forstyrrelser i tannutvikling; til slutt, en studie av risikofaktorene for uregelmessige tannformasjoner i pediatrik kreftformer konkluderte med at høyrisikogruppen for tannagenesi var underlagt ved høydose kjemoterapi under 4 år gammel. Fra vurderingen av disse artiklene, er kausaliteten av busulfan i utviklingen av tannhypoplasi bekreftet. Derfor bør «tannhypoplasi» legges til i produktinformasjonen for begge legemiddelformer.

Interaksjon mellom busulfan og metronidazol har blitt rapportert i litteraturanmeldelser og i tilfeller etter markedsføring. Av spesielt interesse er studien av denne interaksjonen hos tre grupper av pasienter hvor høyere plasmanivåer av busulfan ble observert i gruppen som fikk metronidazol profylakse under behandling med busulfan enn hos de uten metronidazol. Derfor bør denne interaksjonen bli inkludert i produktinformasjonen for begge legemiddelformer.

Signalet angående interaksjon med deferasiroks er tilbakevist og kan bli stengt. Dette signalet var åpent basert på ett isolert tilfelle fra litteraturen og ingen ytterligere tilfeller har blitt rapportert. Ingen farmakokinetisk forklaring begrunner denne interaksjonen. Signalet angående orale formuleringer av busulfan og risikoen for hepatisk veneokklusiv sykdom i pasienter som tidligere har mottatt strålingsterapi/kjemoterapi/autolog hematopoietisk stamcellebehandling (HSCT), sterilitet, overdosebehandling kan bli stengt. Disse risikoene er vurdert i de korresponderende nasjonale prosedyrer.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen av Busilvex har besvart spørsmålet angående «Trombotiske mikroangiopatier» (TMA) etter hematopoietisk celletransplantasjon (HCT) ble forespurt som supplerende informasjon. En kumulativ gjennomgang av litteraturen og sikkerhetsdatabase er utført. Forekomsten av TMA er multifaktoriell og intravenøs busulfan kan i seg selv ikke bli betraktet som en hovedfaktor i utviklingen av denne reaksjonen. Hovedsakelig har studier fra litteraturen vist at høye doser av busulfan intravenøst i kombinasjon med andre legemidler i kondisjoneringsbehandling innan HCT kan være en viktig rolle i utviklingen av TMA. Som en konklusjon kan busulfan være en av risikofaktorene for utvikling av TMA og en advarsel i avsnitt 4.4 i preparatomtalen til Busilvex er ansett berettiget.

Advarselen for TMA etter HCT gjelder kun for én legemiddelform: den intravenøse. Tilfeller av TMA etter høye doser av busulfan intravenøst i kombinasjon med andre legemidler som en kondisjoneringsbehandling innen HCT har blitt sett etter gjennomgang av litteraturen og tilfellene hentet fra innehaverens sikkerhetsdatabase. Det er ingen tilfeller med oral busulfan.

Nytte-/risikoprofilen til legemidlet forblir fordelaktig i de godkjente indikasjonene.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

### **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for busulfan mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder busulfan er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelse(n).

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.