

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje busulfanum 6 mg (60 mg v 10 ml).

Po rozpuštění: 1 ml roztoku obsahuje busulfanum 0,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý viskózní roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Busulfan doprovázený cyklofosfamidem (BuCy2) je indikován jako podpůrná léčba před konvenční transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u dospělých pacientů, kde je tato kombinace považována za nejlepší možnou volbu.

Busulfan doprovázený fludarabinem (FB) je indikován jako přípravná léčba před transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty na přípravný režim s redukovanou intenzitou (RIC).

Busulfan doprovázený cyklofosfamidem (BuCy2) nebo melfalanem (BuMel) je indikován jako podpůrná léčba před konvenční transplantací hematopoetických progenitorových buněk u pediatrických pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání busulfanu před transplantací hematopoetických progenitorových buněk by mělo probíhat pod dohledem zkušeného lékaře.

Busulfan se podává před transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT).

Dávkování

Busulfan v kombinaci s cyklofosfamidem nebo melfalanem

Dospělí

Doporučená dávka a schéma podávání busulfanu jsou:

- 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti busulfanu ve dvouhodinové infuzi každých 6 hodin po 4 po sobě následující dny, celkem 16 dávek,
- následné podání cyklofosfamidu v dávce 60 mg/kg denně během dvou dnů, zahájené alespoň 24 hodin po 16. dávce busulfanu (viz bod 4.5).

Pediatrická populace (0 až 17 let)

Doporučená dávka busulfanu je následující:

<u>Skutečná tělesná hmotnost (v kg)</u>	<u>Dávka busulfanu (mg/kg)</u>
< 9	1,0
9 až < 16	1,2
16 až 23	1,1
> 23 až 34	0,95
> 34	0,8

S následným:

- podáním cyklofosfamidu (BuCy4) ve 4 cyklech v dávce 50 mg/kg tělesné hmotnosti nebo
- jednorázovým podáním melfalanu v dávce 140 mg/m² (BuMel) minimálně 24 hodin po 16. dávce busulfanu (viz bod 4.5).

Busulfan se podává ve dvouhodinové infuzi každých 6 hodin po 4 po sobě následující dny. Celkově pacient obdrží 16 dávek před podáním cyklofosfamidu nebo melfalanu a před transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT).

Starší pacienti

Pacienti starší než 50 let (n=23) byli úspěšně léčeni přípravkem Busulfan bez úpravy dávkování. Pro pacienty starší než 60 let jsou však k dispozici jen omezené informace o bezpečném užívání přípravku Busulfan. Pro starší pacienty (viz bod 5.2) by se měla použít stejná dávka jako pro dospělé (< 50 let věku).

Busulfan v kombinaci s fludarabinem (FB)

Dospělí

Doporučená dávka a schéma podávání jsou:

- fludarabin podávaný jako hodinové infuze jednotlivých denních dávek 30 mg/m² po 5 po sobě následujících dnů nebo 40 mg/m² během 4 po sobě následujících dnů.
- Busulfan bude podáván formou tříhodinových infuzí jednotlivých denních dávek 3,2 mg/kg bezprostředně po podání fludarabinu; podáván bude 2 nebo 3 po sobě následujících dnů.

Pediatrická populace (0-17 let věku)

Bezpečnost a účinnost FB u pediatrické populace nebyla stanovena.

Starší pacienti

Podávání režimu FB nebylo specificky studováno u starších pacientů. Nicméně v publikacích byly zprávy o více než 500 pacientech ve věku ≥ 55 let s přípravným režimem FB, přičemž výsledky týkající se účinnosti byly podobné jako u mladších pacientů. Žádná úprava dávky nebyla považována za nutnou.

Obézní pacienti

Dospělí

Pro obézní pacienty se musí zvážit dávkování založené na přizpůsobené ideální tělesné hmotnosti (AIBW, adjusted ideal body weight).

Ideální tělesná hmotnost (IBW, ideal body weight) se vypočítá následovně:

IBW mužů (kg) = $50 + 0,91x$ (výška v cm-152);

IBW žen (kg) = $45 + 0,91x$ (výška v cm-152).

Přizpůsobená ideální tělesná hmotnost (AIBW) se vypočítá následovně:

AIBW = IBW + 0,25x (skutečná tělesná hmotnost – IBW).

Pediatrická populace

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje u obézních dětí a dospívajících s indexem tělesné hmotnosti (BMI) vyšším než 30 kg/m², dokud nebudou známy další údaje.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Studie s pacienty s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny, ale protože se busulfan močí vylučuje jen mírně, není nutné u těchto pacientů měnit dávkování.

Doporučuje se však zvýšená opatrnost (viz body 4.8 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Působení busulfanu nebylo u pacientů s poruchou funkce jater sledováno.

Doporučuje se velká opatrnost, zejména u pacientů s těžkým onemocněním jater (viz bod 4.4).

Způsob podání

Busulfan je určen k intravenóznímu podání.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek musí být před podáním naředěn. Konečná koncentrace přípravku by se měla přiblížit hodnotě 0,5 mg/ml busulfanu. Busulfan se musí podávat v intravenózní infuzi za pomoci centrálního žilního katetru.

Návod k ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Busulfan nesmí být aplikován rychlou intravenózní injekcí, v bolusu nebo periferní injekcí.

Všichni pacienti musí být premedikováni antikonvulzivními přípravky, aby se předešlo záchvatům způsobeným vysokými dávkami busulfanu.

Doporučuje se podávat antikonvulziva 12 hodin před podáním busulfanu a do 24 hodin po podání poslední dávky busulfanu.

V dospělých i pediatrických studiích byl pacientům aplikován v rámci antikonvulzní profylaxe buď fenytoin nebo benzodiazepiny (viz bod 4.4 a 4.5).

Před první dávkou busulfanu a po celou dobu jeho podávání se musí podávat antiemetika podle pevného schématu v souladu s místními zvyklostmi.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Důsledkem léčby busulfanem při doporučeném dávkování a intervalech je hluboká myelosuprese, ke které dochází u všech pacientů. Může se rozvinout těžká granulocytopenie, trombocytopenie, anemie nebo jejich kombinace. Během léčby jsou proto nutné časté kontroly kompletního krevního obrazu včetně diferenciálního počtu bílých krvinek a trombocytů, a to do doby návratu k normálním hodnotám.

Na dobu neutropenické periody se musí počítat s profylaktickou nebo empirickou aplikací antiinfekční terapie (proti bakteriím, houbám a virům). Musí se rovněž počítat s aplikací erytrocytů a trombocytů, stejně jako s aplikací růstových faktorů, jako je granulocytární růstový faktor (G-CSF).

Dospělí pacienti: Absolutní hodnota neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$ v průměru 4 dny po transplantaci se objevila u 100 % pacientů a obnovila se v průměru 10 dnů po autologní a 13 dnů po alogenní transplantaci (průměr neutropenické periody byl 6, resp. 9 dnů).

Trombocytopenie ($< 25 \times 10^9/l$ nebo vyžadující transfuzi trombocytů) se objevila mezi 5. - 6. dnem u 98 % pacientů. Anemie (hemoglobin $< 8,0$ g/dl) se vyskytla u 69 % pacientů.

Pediatrická populace: Absolutní hodnota neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$ v průměru 3 dny po transplantaci se objevila u 100 % pacientů a obnovila se v průměru 5 dnů po autologní a 18,5 dnů po alogenní transplantaci. Trombocytopenie ($< 25 \times 10^9/l$ nebo vyžadující transfuzi trombocytů) se objevila u 100 % pacientů. Anemie (hemoglobin $< 8,0$ g/dl) se vyskytla u 100 % pacientů.

U dětí s hmotností < 9 kg může být v některých případech žádoucí terapeutické monitorování léčiva, obzvláště u velice malých dětí a novorozenců (viz bod 5.2).

U Fanconiho anemie jsou buňky precitlivělé na alkylační látky, které navozují přemostění inter- a intravazeb v DNA. S užíváním busulfanu jako přípravku připravujícího děti s Fanconiho anemií na transplantaci CSH jsou jen omezené klinické zkušenosti. Z tohoto důvodu by měl být busulfan používán u těchto pacientů s opatrností.

Porucha funkce jater

Busulfan nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater. Protože se busulfan metabolizuje převážně v játrech, měl by se používat opatrně u pacientů s předcházející poruchou jaterních funkcí, zvláště pak u pacientů s těžkou jaterní poruchou. Při léčení těchto pacientů se doporučuje pravidelně monitorovat sérové transaminázy, alkalickou fosfatázu a bilirubin po dobu 28 dní po provedené transplantaci, aby bylo možno včas zjistit hepatotoxicitu.

Největší komplikací, která může nastat během léčby busulfanem, je okluze jaterních cév. Toto riziko narůstá u pacientů, kteří již dříve podstoupili radioterapii nebo tři či více cyklů chemoterapie, anebo již předtím prodělali transplantaci progenitorových buněk (viz bod 4.8.)

Paracetamol může snížit metabolismus busulfanu, proto je nutné ho s opatrností podávat současně s busulfanem, ale i v době do 72 hodin před busulfanem (viz bod 4.5).

Klinické studie neprokázaly u žádného z léčených pacientů srdeční tamponádu nebo jinou specifickou srdeční toxicitu související s busulfanem. Přesto se musí u pacientů užívajících busulfan provádět pravidelné kontroly srdeční činnosti (viz bod 4.8).

Ve studiích s busulfanem byl zaznamenán u jednoho pacienta syndrom akutní respirační tísně s následnou zástavou dýchání spojený s intersticiální plicní fibrózou. Tento pacient zemřel, aniž by byla určena jasná etiologie. Busulfan může také vyvolat plicní toxicitu, která se může přidat k účinkům jiných cytotoxických látek. Proto musí být věnována zvláštní pozornost jakýmkoliv plicním obtížím u pacientů s proběhlým ozařováním mediastina anebo plic v anamnéze (viz bod 4.8.).

Během léčby busulfanem musí být pravidelně kontrolovány i renální funkce (viz bod 4.8).

Při léčbě velkými dávkami busulfanu byly zaznamenány epileptické záchvaty (konvulze). Proto je třeba dbát zvláštní opatrnosti při podávání busulfanu v doporučených dávkách pacientům s anamnézou záchvatů. Pacientům musí být předem podána odpovídající antikonvulzní profylaxe. Ve studiích u dospělých a dětí byly získány údaje o busulfanu při souběžném podávání buď fenytoinu, nebo benzodiazepinů v rámci antikonvulzní profylaxe. Účinky těchto antikonvulziv na farmakokinetiku busulfanu byly zkoumány v rámci studie fáze II. (viz bod 4.5).

Pacientům by mělo být vysvětleno zvýšené riziko sekundární malignity. Na základě poznatků u lidí byl busulfan klasifikován Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (IARC) jako lidský karcinogen. Světová zdravotnická organizace uznala příčinnou souvislost mezi působením busulfanu a rakovinou. U leukemických pacientů léčených busulfanem byly nalezeny rozličné cytologické abnormality a mezi nimi i karcinomy. Busulfan je považován za leukemogenní.

Fertilita

Busulfan může narušit fertilitu. Proto se mužům léčeným busulfanem radí, aby během léčby a alespoň 6 měsíců po ní neoplovnili ženu a aby využili možnosti kryokonzervace spermií před léčbou kvůli možné ireversibilní neplodnosti vzniklé jako následek léčby busulfanem.

U premenopauzálních pacientek se běžně vyskytuje ovariální suprese a amenorea s menopauzálními symptomy. Léčení busulfanem u preadolescentního děvčátka zabránilo nástupu puberty následkem zastavení ovulace. U mužských pacientů byla zaznamenána impotence, sterilita, azoospermie a testikulární atrofie. Také rozpustný dimetylacetamid (DMA) může narušit plodnost. DMA snižuje plodnost u samčích i samičích hlodavců (viz body 4.6 a 5.3).

Při přípravných režimech s vysokými dávkami, v kterých byl busulfan podáván v kombinaci s jinou přípravnou léčbou, byly zaznamenány případy trombotické mikroangiopatie po transplantaci hematopoetických buněk (HCT), včetně fatálních případů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro vyhodnocení interakce mezi intravenózním busulfanem a itrakonazolem nebyla provedena žádná specifická klinická studie. Podle publikovaných studií u dospělých, může podávání itrakonazolu nebo metronidazolu pacientům léčeným vysokými dávkami busulfanu vést k snížení clearance busulfanu. Byla také publikována hlášení případů zvýšených plazmatických hladin busulfanu po podání metronidazolu. Pacienty, kteří jsou souběžně léčeni busulfanem a itrakonazolem nebo metronidazolem, je nutné pečlivě sledovat kvůli příznakům toxicity způsobené busulfanem.

Při podávání busulfanu v kombinaci s flukonazolem (antimykotikum) nebyly pozorovány žádné interakce.

V literatuře věnované dospělým pacientům se uvádí, že ketobemidon (analgetikum) může mít spojitost s vysokými koncentracemi busulfanu v plazmě. Proto se doporučuje zvláštní péče při kombinování těchto dvou látek.

Ohledně léčby dospělých pacientů BuCy2 se uvádí, že časový interval mezi posledním perorálním podáním busulfanu a prvním podáním cyklofosfamidu může ovlivnit rozvoj toxicity. Výskyt veno-okluzní choroby jater (hepatic veno occlusive disease, HVOD) a jiných toxicit spojených s léčbou byl řidší, jestliže interval mezi poslední perorální dávkou busulfanu a první dávkou cyklofosfamidu byl větší než 24 hodin.

U busulfanu a fludarabinu není žádná společná metabolická cesta.

Publikované studie neuvádějí žádné vzájemné lékové interakce mezi intravenózně podávaným busulfanem a fludarabinem u dospělých při režimu FB.

Ohledně léčby dětské populace se u kombinací BuMel uvádí, že podání melfalanu v intervalu kratším než 24 hodin po poslední perorální dávce busulfanu může mít vliv na rozvoj toxicit.

Při současném podávání busulfanu a deferasiroxu bylo pozorováno zvýšení expozice busulfanu. Mechanismus interakce není zcela objasněn. U pacientů, kteří jsou nebo byli nedávno léčeni deferasiroxem, se doporučuje pravidelně sledovat plazmatické koncentrace busulfanu a v případě potřeby dávku busulfanu upravit.

O paracetamolu se píše, že snižuje hladinu glutathionu v krvi a tkáních a může proto v kombinaci s busulfanem snížit jeho clearance (viz bod 4.4).

Buď fenytoin nebo benzodiazepiny se podávaly jako antikonvulzní profylaxe pacientům účastnících se klinických studií prováděných s intravenózním busulfanem (viz body 4.2 a 4.4).

Při současném systémovém podávání fenytoinu pacientům přijímajícím vysoké dávky perorálního busulfanu bylo hlášeno zvýšení clearance busulfanu následkem indukce glutathion-S-transferázy, zatímco žádná interakce nebyla zjištěna při kombinaci busulfanu ve vysokých dávkách a preventivním podáváním benzodiazepinů jako diazepam, klonazepam nebo lorazepam.

V údajích o busulfanu nebyly nalezeny žádné důkazy o indukčním efektu fenytoinu.

Bylo provedeno klinické hodnocení fáze II pro vyhodnocení vlivu antikonvulzní profylaxe na farmakokinetiku intravenózního busulfanu. Při této studii dostávalo 24 dospělých pacientů klonazepam (0,025 - 0,03 mg/kg/den ve formě i.v. kontinuálních infuzí) v rámci antikonvulzní léčby a farmakokinetické údaje těchto pacientů byly porovnávány s historickými údaji u pacientů, kteří

dostávali fenytoin. Analýza údajů metodou farmakokinetiky populace nepoukázala na žádný rozdíl v clearance intravenózního busulfanu mezi léčbou fenytoinem a klonazepamem, takže bylo dosaženo podobných expozičních busulfanu v plazmě bez ohledu na typ antikonvulzní profylaxe.

Žádné interakce nebyly pozorovány ani při kombinaci busulfanu s 5-HT3 antiemetiky, jako jsou ondansetron nebo granisetron.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Transplantace (HPCT) je kontraindikována u těhotných žen, tudíž i busulfan je v těhotenství kontraindikován. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (embryofetální letalitu a malformace) (viz bod 5.3).

Údaje o podávání busulfanu nebo DMA těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Je popsáno několik případů vrozených anomálií, když byly pacientky léčeny nízkými dávkami busulfanu, u nichž však nebyla prokázána jistá souvislost s léčivou látkou. Podávání busulfanu ve třetím trimestru těhotenství může být spojeno s poruchou intrauterinního růstu.

Kojení

Není známo, zda se busulfan a DMA vylučují do lidského mateřského mléka. Kvůli tumorogenním schopnostem prokázaným u busulfanu ve studiích u člověka i zvířat se musí kojení ihned na začátku léčby busulfanem ukončit.

Fertilita

Busulfan a DMA mohou poškodit fertilitu mužů a žen. Z tohoto důvodu se nedoporučuje u mužů početí v průběhu léčby a 6 měsíců po léčbě a doporučuje se poradit se ohledně kryokonzervace spermatu před léčbou, protože existuje možnost ireverzibilní neplodnosti (viz bod 4.4)

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Busulfan v kombinaci s cyklofosfamidem a melfalanem

Dospělí

Informace o nežádoucích účincích pocházejí ze dvou klinických studií (n=103) s busulfanem.

Těžké toxicity ovlivňující krevní, jaterní a dýchací systém byly považovány za očekávané účinky farmakologické léčby i transplantace. Mezi ně jsou zahrnuty i infekce a odmítnutí štěpu hostitelem (Graft-versus host disease, GVHD), které, i když nemají přímou souvislost s busulfanem, jsou hlavními příčinami morbidit a mortality, zejména při transplantaci cizích buněk (alogenních HPCT).

Poruchy krve a lymfatického systému

Myelosuprese a imunosuprese jsou žádoucími terapeutickými účinky léčby. Proto se u všech pacientů objeví těžká cytopenie: leukopenie 96 %, trombocytopenie 94 % a anemie 88 %. V průměru se neutropenie objeví do 4 dnů bez ohledu na typ štěpu (autologní i alogenní). Průměrná doba trvání neutropenie je 6 dní u pacientů s autologní a 9 dní u pacientů s alogenní transplantací.

Poruchy imunitního systému

Údaje o výskytu akutního odmítnutí štěpu hostitelem (a-GVHD) figurují ve studii OMC-BUS-4 (alogenní) (n=61). Celkem u 11 pacientů (18 %) se projevil akutní odmítnutí (a-GVHD). Četnost

výskytu akutního odmítnutí štěpu hostitelem I. a II. stupně byla u 13% (8/61), zatímco III.-IV. stupně u 5 % (3/61). Akutní odmítnutí štěpu bylo považováno za závažné u 3 pacientů. Chronické odmítnutí štěpu hostitelem (c-GCHD) bylo hlášeno, jestliže bylo závažné nebo bylo příčinou úmrtí, a ve studii bylo hlášeno jako příčina úmrtí u tří pacientů.

Infekce a infestace

39 % pacientů (40/103) prodělalo jednu nebo více infekčních epizod, z nichž 83 % (33/40) mělo lehký nebo středně těžký průběh. U 1 % (1/103) se objevila pneumonie s fatálním průběhem a jako život ohrožující u 3 % pacientů. Ostatní proběhlé infekce byly považovány za závažné u 3 % pacientů. Horečka byla hlášena u 87 % pacientů a označena jako mírná/středně těžká v 84 % a těžká u 3 %. U 47 % pacientů se objevila zimnice, v 46 % považovaná za mírnou/středně těžkou a v 1 % za těžkou.

Poruchy jater a žlučových cest

15 % závažných nežádoucích účinků (SAE) představovaly poruchy jaterní. Veno-okluzní choroba jater (HVOD) je uznaná za potenciální komplikaci posttransplantační terapie. Šest ze 103 pacientů (6 %) prodělalo HVOD. HVOD se vyskytla u 8,2 % (5/61) pacientů s cizím transplantátem (fatální u dvou pacientů) a u 2,5 % (1/42) pacientů s vlastním transplantátem. Rovněž se objevilo zvýšení bilirubinu (n=3) a zvýšení AST (n=1). Mezi 4 pacienty se známkami těžkého jaterního poškození byli 2 pacienti s diagnostikovanou veno-okluzní chorobou jater (HVOD).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Jeden pacient z klinických studií s busulfanem zemřel v důsledku syndromu akutní respirační tísně s následnou intersticiální plicní fibrózou.

Pediatrické populace

Informace o nežádoucích účincích pocházejí z klinické studie, provedené u dětské populace (n=55). Těžké toxicity ovlivňující jaterní a dýchací systém byly považovány za očekávané účinky farmakologické léčby i transplantace.

Poruchy imunitního systému

Údaje o výskytu akutního odmítnutí štěpu hostitelem (a-GVHD) byly shromážděny od dětské populace, která podstoupila alogenní transplantaci (n=28). Celkem u 14 pacientů (50 %) se projevilo akutní odmítnutí (a-GVHD). Četnost výskytu akutního odmítnutí štěpu hostitelem I. a II. stupně se objevilo u 46,4 % (13/28), zatímco III.-IV. stupně u 3,6 % (1/28). Chronické odmítnutí štěpu hostitelem (c-GCHD) bylo hlášeno jen v případě, že bylo příčinou úmrtí: 1 pacient zemřel 13 měsíců po transplantaci.

Infekce a infestace

Infekce (dokumentovaná a nedokumentovaná febrilní neutropenie) se objevila u 89 % pacientů (49/55). U 76 % pacientů byla hlášena mírná/středně těžká horečka.

Poruchy jater a žlučových cest

U 24 % pacientů se objevila zvýšená hladina transamináz (stupeň 3). Veno-okluzní choroba (veno occlusive disease, VOD) byla hlášena u 15 % (4/27) pacientů, kteří podstoupili autologní transplantaci a u 7 % (2/28) pacientů, kteří podstoupili alogenní transplantaci. Případy VOD nebyly fatální ani závažné a stav všech pacientů byl upraven.

Busulfan v kombinaci s fludarabinem (FB)

Dospělí

Bezpečnostní profil přípravku Busulfan v kombinaci s fludarabinem byl vyhodnocen pomocí přehledu nežádoucích účinků hlášených v publikovaných údajích z klinických studií s režimem RIC. V těchto studiích dostávalo 1574 pacientů před transplantací hematopoetických progenitorových buněk FB jako přípravný režim s redukovanou intenzitou (RIC).

Myelosuprese a imunosuprese byly požadovanými terapeutickými účinky přípravného režimu, a proto nebyly považovány za nežádoucí účinky.

Infekce a infestace

Výskyt infekčních epizod nebo reaktivace oportunních infekčních agens především odráží stav imunity pacienta, který je v přípravném režimu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky z oblasti infekcí byly reaktivace cytomegaloviru (CMV) [rozpětí: 30,7 % - 80 %], reaktivace viru Epstein-Barr (EBV) [rozpětí: 2,3 % - 61 %], bakteriální infekce [rozpětí: 32,0 % - 38,9 %] a virové infekce [rozpětí: 1,3 % - 17,2 %].

Gastrointestinální poruchy

Nejvyšší četnost nauzey a zvracení byla 59,1 % a nejvyšší četnost stomatitidy byla 11 %.

Poruchy ledvin a močových cest

Bylo naznačováno, že z důvodu imunosupresivního účinku fludarabinu byly přípravné režimy obsahující fludarabin spojeny s vyšším výskytem oportunních infekcí po transplantaci. Pozdní hemoragické cystitidy, které se vyskytly 2 týdny po transplantaci, pravděpodobně souvisely s virovou infekcí/reaktivací. Hemoragické cystitidy včetně hemoragické cystitidy vyvolané virovou infekcí byly hlášeny v rozpětí mezi 16 % a 18,1 %.

Poruchy jater a žlučových cest

VOD bylo hlášeno s rozpětím mezi 3,9 % a 15,4 %.

Mortalita související s léčbou/mortalita bez relapsu (treatment-related mortality/non-relapse mortality - TRM/NRM) hlášená do dne +100 po transplantaci byla také zkoumána pomocí revize publikovaných údajů z klinických studií. Do této mortality byla zahrnuta úmrtí, která mohla být připsána sekundárním nežádoucím účinkům po HPCT a nesouvisející s relapsem/progresí základních hematologických malignit.

Nejčastěji hlášenými příčinami TRM/NRM byly infekce/sepse, GVHD, plicní onemocnění a orgánové selhání.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence jsou definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky pocházející z průzkumu po uvedení na trh byly zařazeny do tabulky s četností „není známo“.

Busulfan v kombinaci s cyklofosfamidem nebo melfalanem

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u dospělých i dětské populace častěji, než jako jednotlivé případy zařazené podle systémové klasifikace orgánů a podle četnosti výskytu. V každé skupině podle frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí snižující se závažnosti.

Systémy	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace	Rýma Faryngitida			
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie Trombocytopenie Febrilní neutropenie Anemie Pancytopenie			
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce			
Endokrinní poruchy				Hypogonadismus **

Systémy	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie Hyperglykémie Hypokalcémie Hypokalémie Hypomagnezémie Hypofosfatémie	Hyponatrémie		
Psychiatrické poruchy	Úzkost Deprese Nespavost	Zmatenost	Delirium Nervozita Halucinace Agitovanost	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Závrať		Epileptické záchvaty Encefalopatie Krvácení do mozku	
Poruchy oka				Katarakta Ztenčení rohovky Poruchy čočky***
Srdeční poruchy	Tachykardie	Arytmie Fibrilace síní Kardiomegalie Perikardiální výpotek Perikarditida	Ventrikulární extrasystoly Bradykardie	
Cévní poruchy	Hypertenze Hypotenze Trombóza Vazodilatace		Trombóza femorální artérie Syndrom kapilárního úniku	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Epistaxe Kašel Škytavka	Hyperventilace Respirační selhání Alveolární hemoragie Astma Atelektáza Pleurální výpotek	Hypoxie	Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida Průjem Bolest břicha Nauzea Zvracení Dyspepsie Ascites Zácpa Nepříjemné pocity v oblasti konečníku	Hematemaze Ileus Ezofagitida	Gastrointestinální krvácení	Hypoplazie zubů**
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatomegalie Ikterus	Veno-okluzní choroba jater*		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Pruritus Alopecie	Deskvamace kůže Erytém Poruchy pigmentace		

Systemy	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie Bolest zad Artralgie			
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie Oligurie	Hematurie Mírná ledvinová nedostatečnost		
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Předčasná menopauza Selhání vaječníků**
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie Zimnice Horečka Bolest na hrudi Edém Celkový edém Bolest Bolest nebo zánět v místě vpichu Zánět sliznic			
Vyšetření	Zvýšení transamináz Hyperbilirubinémie Zvýšení GGT Zvýšení ALT Zvýšení tělesné hmotnosti Abnormální dechové zvuky Zvýšený kreatinin	Zvýšená hladina urey v krvi Snížená ejekční frakce		

*veno-okluzní choroba jater se častěji vyskytuje u pediatrické populace

**hlášeno po uvedení i.v. busulfanu na trh

***hlášeno po uvedení perorálního busulfanu na trh

Busulfan v kombinaci s fludarabinem (FB)

Četnost jednotlivých nežádoucích účinků uvedených v následující tabulce byla definována podle nejvyšší četnosti výskytu pozorované v publikovaných klinických studiích s režimem RIC, ve kterých byla jasně identifikovaná populace léčená FB, bez ohledu na schéma podávání busulfanu a cílové ukazatele. Nežádoucí účinky hlášené ve více než jen v ojedinělých případech jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo*
Infekce a infestace	Virová infekce Reaktivace CMV Reaktivace EBV Bakteriální infekce	Invazivní plísňová infekce Plicní infekce	Mozkový absces Celulitida Seps
Poruchy krve a lymfatického systému			Febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	Hypalbuminémie Porucha iontů Hyperglykémie		Anorexie

Psychiatrické poruchy			Agitace Stav zmatenosti Halucinace
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Poruchy nervového systému [neklasifikované jinde]	Mozková hemoragie Encefalopatie
Srdeční poruchy			Fibrilace síní
Cévní poruchy		Hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní hemoragie	Respirační selhání
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Průjem Stomatitis		Gastrointestinální hemoragie Hypoplazie zubů*
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní onemocnění jater		Žloutenka Jaterní onemocnění
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka	
Poruchy ledvin a močových cest	Hemoragická cystitida**	Onemocnění ledvin	Oligurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Mukositida		Astenie Edém Bolest
Vyšetření	Zvýšení transamináz Zvýšení bilirubinu Zvýšení ALP	Zvýšený kreatinin	Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi Zvýšená hladina urey v krvi Zvýšení gama-glutamyltransferázy Zvýšení tělesné hmotnosti

*hlášeno po uvedení na trh

**včetně hemoragické cystitidy vyvolané virovou infekcí

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Hlavní toxický účinek je hluboká myeloablace a pancytopenie, ale může být ovlivněn i centrální nervový systém, játra, plíce a gastrointestinální trakt.

Není známo jiné antidotum k busulfanu než transplantace hematopoetických progenitorových buněk. Bez transplantace hematopoetických progenitorových buněk doporučená dávka busulfanu způsobí předávkování busulfanem. Hodnoty krevního obrazu musí být přísně kontrolovány za současného provádění rázných podpůrných opatření dle indikace lékaře.

U dvou pacientů bylo popsáno, že busulfan lze dialyzovat, takže při předávkování by se mělo o dialýze uvažovat. Také lze uvažovat o podání glutathionu, neboť busulfan se metabolizuje konjugací s glutathionem.

Je nutno mít na zřeteli, že předávkování busulfanem zvyšuje také vystavení účinkům dimethylacetamidu (DMA). U člověka byla hlavním toxickým efektem hepatotoxicita a účinky na centrální nervový systém (CNS). Změny v CNS předcházejí jakýmkoli vážnějším nežádoucím účinkům. Není známo žádné specifické antidotum pro předávkování DMA.

V případě předávkování se musí zajistit obecná podpůrná péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, alkylační látky, alkylsulfonáty, ATC kód: L01AB01

Mechanismus účinku

Busulfan je silné cytotoxické a bifunkční alkylační látka. Ve vodním prostředí produkuje uvolňování metanosulfonátových skupin ionty uhlíku, které mohou alkylovat DNA, což je považováno za důležitý biologický mechanismus pro cytotoxický efekt busulfanu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Busulfan v kombinaci s cyklofosfamidem

Dospělí

Dokumentování bezpečnosti a účinnosti busulfanu v kombinaci s cyklofosfamidem v léčbě BuCy2 před konvenční alogenní a/nebo autologní HPCT pochází z dvou klinických studií (OMC-BUS-4 a OMC-BUS-3).

Byly provedeny dvě prospektivní, jednoramenné, otevřené, nekontrolované studie fáze II u pacientů s hematologickým onemocněním, z nichž většina byla v pokročilém stadiu nemoci.

Nemoci zde zahrnuté byly akutní leukémie po první remisi, v prvním nebo několikátém relapsu, v první remisi (vysoké riziko) nebo po neúspěšné indukci; chronická melogenní leukémie v chronickém nebo pokročilém stadiu; prvotní léčbě vzdorující nebo resistantní Hodgkinova nemoc nebo non-Hodgkinův lymfom v relapsu a myelodysplastický syndrom.

Pacienti dostali busulfan v dávce 0,8 mg/kg každých 6 hodin v infuzi, celkem 16 dávek, s následným podáním cyklofosfamidu 60 mg/kg jednou denně po dva dny (léčba BuCy2). Hlavními parametry účinnosti v těchto studiích byly myeloablace, úspěšnost transplantace, relaps a přežití.

V obou studiích dostali všichni pacienti všech šestnáct dávek busulfanu (16/16). Žádný pacient nepřerušil léčbu z důvodu nežádoucích účinků způsobených busulfanem.

U všech pacientů se projevila těžká myelosuprese. Potřebná doba pro dosažení absolutního počtu neutrofilů (ANC) většího než $0,5 \times 10^9/l$ byla 13 dní (v rozsahu 9 - 29 dní) u pacientů s cizím transplantátem (OMC-BUS-4) a 10 dní (rozsah 8 - 19 dní) u pacientů s vlastním transplantátem (OMCBUS-3). Všichni hodnocení pacienti měli štěp. Nedošlo k primárnímu ani sekundárnímu odmítnutí štěpu. U pacientů s cizím transplantátem byla za více než 100 dní po transplantaci celková mortalita 13 % (8/61) a mortalita nesouvisející s vlastní chorobou 10 % (6/61). Během téže doby nedošlo k žádnému úmrtí u příjemců vlastních transplantátů.

Pediatriká populace

Dokumentování bezpečnosti a účinnosti přípravku Busulfan v kombinaci s cyklofosfamidem v režimu BuCy4 nebo v kombinaci s melfalanem v režimu BuMel před konvenční alogenní a/nebo autologní HPCT pochází z klinické studie F60002 IN 101 G0.

Pacientům byly podávány dávky uvedené v bodě 4.2.

U všech pacientů se projevila těžká myelosuprese. Potřebná doba pro dosažení Absolutního Počtu Neutrofilů (ANC) většího než $0,5 \times 10^9/l$ byla 21 dní (v rozsahu 12 - 47 dní) u pacientů, kteří podstoupili alogenní transplantaci a 11 dní (rozsah 10 - 15 dní) u těch pacientů, kteří podstoupili autologní transplantaci. U všech dětí došlo k přijetí štěpu. Nedošlo k primárnímu ani sekundárnímu odmítnutí štěpu. U 93 % pacientů, kteří podstoupili alogenní transplantaci, byl hlášen plný chimérismus. V průběhu prvních 100 dní po transplantaci a dále do jednoho roku po transplantaci nedošlo k žádnému úmrtí souvisejícímu s přípravným režimem.

Busulfan v kombinaci s fludarabinem (FB)

Dospělí

Dokumentování bezpečnosti a účinnosti přípravku Busulfan v kombinaci s fludarabinem (FB) podávaným před alogenní HPCT pochází z přehledu literatury ze 7 publikovaných klinických studií, které zahrnovaly 731 pacientů s myeloidními a lymfoidními malignitami a referovaly o použití busulfanu v infuzi podávané jednou denně místo podání ve čtyřech dávkách za den.

Pacienti dostali přípravný režim založený na podání fludarabinu, po kterém po 2 nebo 3 po sobě následující dny ihned následovala jednotlivá dávka busulfanu 3,2 mg/kg. Celková dávka busulfanu podaná jednomu pacientovi byla mezi 6,4 mg/kg a 9,6 mg/kg.

Kombinace FB umožnila dostatečnou myeloablaci modulovanou pomocí intenzity přípravného režimu, a to změnou počtu dní, kdy byla podávána infuze busulfanu. Ve většině studií bylo u 80-100 % pacientů hlášeno rychlé a kompletní přihojení štěpu. Ve většině publikací byl hlášen kompletní chimérismus dárce ve dni +30 u 90 - 100 % pacientů. Dlouhodobé výsledky potvrdily, že byla udržena účinnost bez výskytu neočekávaných účinků.

Jsou dostupné údaje z nedávno dokončené prospektivní multicentrické studie fáze 2 zahrnující 80 pacientů ve věku 18 - 65 let, u kterých byly diagnostikovány různé hematologické malignity a kteří podstoupili alogenní HCT s přípravným režimem s redukovanou intenzitou založeným na FB (Busulfan podáván 3 dny). V této studii u všech pacientů až na jednoho došlo k přihojení štěpu během mediánu 15 dní (rozmezí 10-23) po alogenní HCT. Celkový výskyt obnovy neutrofilů ve 28. dni byl 98,8% (95% IS, 85,7-99,9%). K přihojení destiček došlo v mediánu 9 (rozmezí 1-16) dnů od alogenní HCT.

Míra celkového přežití (OS) po 2 letech byla 61,9 % (95% IS, 51,1-72,7%). Po 2 letech byl celkový výskyt NRM 11,3% (95% IS, 5,5-19,3%) a celkový výskyt relapsu nebo progresu po alogenní HCT byl 43,8 % (95 % IS, 31,1 - 55,7 %). Odhad DFS podle Kaplan Meierovy metody po 2 letech byl 49,9 % (95 % IS, 32,6 - 72,7 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika busulfanu byla zkoumána. Uváděné informace o biotransformaci a vylučování jsou založeny na poznatcích s perorálně podávaným busulfanem.

Farmakokinetické vlastnosti u dospělých

Absorpce

Farmakokinetika intravenózního busulfanu byla studována u 124 vyhodnocených pacientů po dvouhodinové intravenózní infuzi celkem šestnácti dávek podávaných po čtyři dny. Po intravenózním podání busulfanu v infuzi je jeho biologická dostupnost okamžitá a kompletní. Srovnatelné koncentrace busulfanu v plazmě byly zjištěny u dospělých pacientů přijímajících jak perorální (v dávce 1 mg/kg), tak intravenózní busulfan (v dávce 0,8 mg/kg). Nízká inter (CV = 21 %) a intraindividuální (CV = 12 %) variabilita pacientů týkající se koncentrace busulfanu v krvi byla prokázána pomocí farmakokinetické analýzy populace, provedené na 102 pacientech.

Distribuce

Konečný objem distribuce V_z se pohyboval v rozsahu od 0,62 do 0,85 l/kg.

Koncentrace busulfanu v mozkomíšním moku jsou srovnatelné s koncentracemi v plazmě, i když tyto koncentrace zřejmě nestačí pro jeho antitumorózní aktivitu.

Reversibilní vazba na plazmatické bílkoviny byla kolem 7 %. Ireversibilní vazba, především na albumin, je kolem 32 %.

Biotransformace

Busulfan je z největší části metabolizován konjugací s glutathionem (jednak spontánně a dále pomocí glutathion-S-transferázy). Glutathionový konjugát se dále metabolizuje oxidací v játrech. O žádném z metabolitů se nepředpokládá, že by významně přispěl k účinnosti nebo toxicitě.

Eliminace

Celková plazmatická clearance se pohybuje v rozsahu 2,25 – 2,74 ml/min/kg. Terminální poločas je v rozsahu 2,8 – 3,9 hodin.

Přibližně 30 % podané dávky se vyloučí do moči za 48 hodin, z toho 1 % jako nezměněný busulfan.

Vylučování busulfanu stolicí je zanedbatelné. Ireversibilní vazbou na proteiny lze vysvětlit toto nekompletní vyloučení. Nevylučuje se ani vliv „long-lasting“ metabolitů.

Linearita

Po intravenózním podání busulfanu v dávkách až do 1 mg/kg byl prokázán dávkou úměrný nárůst busulfanu v krvi.

V porovnání s režimem podávání čtyřikrát denně je režim podávání jednou denně charakterizován vyšší maximální koncentrací, nulovou kumulací léku a vymývací periodou (obdobím bez výskytu busulfanu v oběhu) mezi po sobě následujícími podáními. Přehled literatury umožňuje srovnání farmakokinetiky provedené v rámci jedné studie nebo mezi studiemi navzájem. Toto srovnání prokázalo nezměněné na dávce nezávislé farmakokinetické parametry, a to bez ohledu na dávku nebo schéma podání. Zdá se, že doporučená intravenózní dávka busulfanu podaná buď jako jednotlivá infuze (3,2 mg/kg) nebo rozdělená do 4 infuzí (0,8 mg/kg) poskytla ekvivalentní denní plazmatické expozice s podobnou variabilitou u jednoho pacienta i mezi pacienty. Výsledkem je, že kontrola AUC pro intravenózní busulfan se v rozmezí terapeutického okna nemění, což objasňuje podobnou cílovou účinnost mezi těmito dvěma schématy.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Literatura pojednávající o busulfanu navrhuje pro plazmatickou koncentraci (AUC) „terapeutické okno“ mezi 900 a 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$ na jedno podání (což odpovídá denní expozici mezi 3600 a 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). Během klinických zkoušek s intravenózním busulfanem podávaným v dávce 0,80 mg/kg čtyřikrát denně byla u 90 % pacientů zjištěna koncentrace pod horním limitem (AUC 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$) a u nejméně 80 % bylo v rozmezí cílového terapeutického okna (900 – 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). Podobných cílových parametrů je dosaženo při denní expozici mezi 3600 - 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$ po intravenózním podání busulfanu 3,2 mg/kg jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater nebo ledvin

Účinky renální dysfunkce na farmakokinetiku intravenózního busulfanu nebyly hodnoceny.

Účinky hepatické dysfunkce na farmakokinetiku intravenózního busulfanu nebyly hodnoceny.

Nicméně riziko toxicity jater může být u této populace zvýšené.

U pacientů nad 60 let nebyly podle dosažitelných dat z intravenózního busulfanu zaznamenány žádné s věkem související účinky na clearance busulfanu.

Pediatrická populace

V klinických studiích byla u pacientů ve věku od 6 měsíců do 17 let zaznamenána proměnlivost plazmatické clearance v rozsahu od 2,52 do 3,97 ml/min/kg. Terminální poločas je v rozsahu 2,24 až 2,5 hodin.

Interindividuální a intraindividuální variabilita plazmatické koncentrace byla nižší než 20 %, resp. 10 %.

Farmakokinetická analýza populace se uskutečnila ve skupině 205 dětí adekvátně rozdělených na základě jejich tělesné hmotnosti (3,5 až 62,5 kg), biologických charakteristik a charakteristik

onemocnění (maligní a nemaligní), takže zastupují vysokou heterogenitu dětí podstupujících HPCT. Tato studie prokázala, že tělesná hmotnost byla predominantním faktorem pro vysvětlení variability farmakokinetiky busulfanu u dětí podle plochy povrchu těla nebo věku.

Doporučená dávka u dětí, podrobně popsána v bodě 4.2, umožňuje u 70 až 90 % dětí o hmotnosti ≥ 9 kg dosažení terapeutického okna (900 až 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). U dětí s hmotností < 9 kg byla pozorována vyšší variabilita, která vedla k dosažení terapeutického okna (900 až 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$) pouze u 60 % dětí. U těchto 40 % dětí s hmotností < 9 kg byla AUC rovnoměrně distribuovaná nad nebo pod cílovými mezními hodnotami, tedy 20 % pod 900 a 20 % nad 1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ při dávce 1 mg/kg. Z tohoto hlediska může u dětí s hmotností < 9 kg sledování plazmatické koncentrace busulfanu (sledování farmakokinetického profilu) z důvodu úpravy dávky zlepšit jeho cílové působení, obzvláště u velice malých dětí a novorozenců.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Úspěšná transplantace u pacientů zařazených do studie fáze II dokládá správnost dosažených AUC. Výskyt VOD nebyl spojen s nadměrnou plazmatickou hladinou. U pacientů s autogenní transplantací byla pozorována spojitost PK/PD mezi stupněm stomatitidy a zvýšením AUC. Analýza pacientů s auto- a alogenní transplantací ukázala vztah PK/PD mezi zvýšením plazmatické hladiny celkového bilirubinu a zvýšením AUC.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Busulfan je mutagenní a klastogenní. Busulfan prokázal mutagenitu u *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* a ječmene. Busulfan vyvolal aberace chromozómů *in vitro* (v buňkách hlodavců a lidských buňkách) a *in vivo* (hlodavci a člověk). U pacientů, kterým byl podáván perorálně busulfan, byly pozorovány různé chromozomální aberace.

Busulfan patří do třídy látek, které jsou potenciálně kancerogenní na základě mechanismů svého účinku. Na základě informací získaných u člověka IARC klasifikoval busulfan do skupiny lidských kancerogenů. WHO uznalo dokonce přímou souvislost mezi expozicí busulfanu a výskytem tumoru. Rovněž dosažené údaje ve studiích na zvířatech potvrzují kancerogenní potenciál busulfanu. Intravenózní podávání busulfanu myším významně zvýšilo výskyt nádorů thymu a vaječníků.

Busulfan je teratogenní u potkanů, myši a králíků. Pozorované malformace a anomálie zahrnují významné změny v muskuloskeletárním systému, zvýšení tělesné hmotnosti a velikosti. U březích

potkanů busulfan vyvolává sterilitu u samčích i samičích potomků způsobenou nepřítomností zárodečných buněk ve varlatech a vaječnících. Bylo prokázáno, že busulfan způsobuje sterilitu u hlodavců. Busulfan snižuje množství oocytů u potkaních samic a vyvolává sterilitu u samců potkanů a křečků.

Opakované dávky DMA vyvolávají příznaky hepatotoxicity projevující se nejprve zvýšenou hladinou enzymů v séru a poté histopatologickými změnami v hepatocytech. Vyšší dávky mohou způsobit hepatální nekrózu, avšak poškození jater lze pozorovat i po jednotlivých vysokých dávkách.

DMA je teratogenní u potkanů. Dávky 400 mg/kg/den DMA podávané během organogeneze způsobily významné vývojové anomálie. Malformace zahrnovaly vážné anomálie srdce a/nebo velkých cév jako: persistence anomálního truncus arteriosus, absence ductus arteriosus Botali, koarktaci truncus pulmonalis a plicních artérií, intraventrikulární defekty srdce. Další časté anomálie byly: rozštěp patra, anasarka a skeletální anomálie obratlů a žeber. DMA snižuje fertilitu u samčích i samičích hlodavců. Jediná s.c. dávka 2,2 g/kg podaná ve 4. dni březosti přerušila těhotenství u 100 % testovaných křečků. U potkanů způsobila denní dávka 450 mg/kg DMA, podávaná po devět dní, inaktivní spermatogenezi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dimethylacetamid
Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Z důvodu inkompatibility nepoužívejte žádné infuzní komponenty obsahující polykarbonát s busulfanem.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvičky

2 roky

Zředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita před použitím po naředění v injekčním roztoku 5% glukózy nebo 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml) byla prokázána na dobu:

- 8 hodin (včetně doby infuze) po zředění a uchovávání při teplotě $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$
- 12 hodin po zředění při uchovávání při teplotě $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ a následně 3 hodiny při uchovávání při teplotě $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ (včetně doby infuze).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po zředění.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než výše uvedené podmínky, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$).

Zředěný roztok chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentrátu pro infuzní roztok v čirých bezbarvých skleněných injekčních lahvičkách (třída I) uzavřených pryžovou zátkou potaženou teflonem a hliníkovým flip-off uzávěrem. Každá lahvička je obalena smrštitelnou plastovou fólií.

Velikost balení

Jedno balení obsahuje 8 injekčních lahviček (8 balení po 1 injekční lahvičce).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava přípravku Busulfan Fresenius Kabi

Při manipulaci a likvidaci musí být dodrženy nařízené procedury pro správné zacházení a likvidaci cytostatických léčivých přípravků.

Příprava musí probíhat za přísných aseptických podmínek, přednostně v boxu s laminárním vertikálním prouděním.

Stejně jako u jiných cytotoxických látek při manipulaci a přípravě roztoku busulfanu je třeba dbát opatrnosti:

- Doporučuje se použít rukavice a ochranný oděv.
- Jestliže koncentrát nebo zředěný busulfan přijde do styku s pokožkou nebo sliznicí, omyjte tyto okamžitě důkladně vodou.

Výpočet množství přípravku Busulfan Fresenius Kabi ke zředění a ředicího roztoku

Busulfan Fresenius Kabi se musí před použitím naředit buď injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% injekčním roztokem glukózy.

Množství ředicího roztoku musí být 10x větší než objem přípravku Busulfan Fresenius Kabi, aby se zajistila konečná koncentrace busulfanu kolem 0,5 mg/ml. Například:

Množství přípravku Busulfan Fresenius Kabi a ředicího roztoku k podání se může vypočítat takto: pro pacienta s tělesnou hmotností Y kg:

- Množství přípravku Busulfan Fresenius Kabi:

$Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}$

_____ = A ml přípravku Busulfan Fresenius Kabi ke zředění

6 (mg/ml)

Y: tělesná hmotnost pacienta v kg

D: dávka Busulfanu (viz bod 4.2)

- Množství ředicího roztoku:

$(A \text{ ml Busulfan Fresenius Kabi}) \times (10) = B \text{ ml infuzního ředicího roztoku}$

Pro přípravu konečného infuzního roztoku přidejte (A) ml přípravku Busulfan Fresenius Kabi do (B) ml ředicího injekčního roztoku (9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného nebo 5% roztoku glukózy)

Příprava infuzního roztoku

- Busulfan Fresenius Kabi musí připravovat vyškolený zdravotnický pracovník za použití sterilní techniky. Za použití stříkačky, která není polykarbonátová, s jehlou:
 - musí být nataženo vypočítané množství přípravku Busulfan Fresenius Kabi z injekční lahvičky.
 - následně musíte vyprázdnit obsah stříkačky do infuzního vaku (nebo lahve), který již obsahuje vypočítané množství zvoleného ředicího roztoku. Vždy musíte přidat Busulfan Fresenius Kabi do ředicího roztoku, nikoliv ředicí roztok do přípravku Busulfan Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi nesmí být přidán do infuzního vaku či lahve, které neobsahují injekční roztok 9 mg/ml roztoku chloridu sodného (0,9%) nebo 5% roztoku glukózy.
- Naředěný roztok musí být důkladně promíchán několikerým převrácením.

Po naředění obsahuje 1 ml infuzního roztoku 0,5 mg busulfanu.

Naředěný Busulfan Fresenius Kabi je čirý, bezbarvý roztok.

Návod k použití

Před a po každé infuzi propláchněte zavedený katétr přibližně 5 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem 5% glukózy.

Zbytek léčivého přípravku se nesmí proplachovat v infuzním setu rychle, neboť rychlá infuze busulfanu nebyla testována, a proto není ani doporučována.

Celá předepsaná dávka busulfanu by měla být aplikovaná během dvou nebo tří hodin v závislosti na přípravném režimu.

Malé objemy mohou být v průběhu 2 hodin podávány pomocí elektrických stříkaček. V tomto případě musí být použit infuzní set s minimálním objemem plnění (tj. 0,3 - 0,6 ml), který je naplněn roztokem léčivého přípravku před zahájením vlastní infuze busulfanu a poté vypláchnut injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem 5% glukózy.

Infuze s busulfanem nesmí být podána současně s jiným intravenózním roztokem.

S busulfanem se nesmí používat žádné infuzní komponenty obsahující polykarbonát.

K aplikaci použijte vždy jen čirý roztok bez jakýchkoli částic.

Busulfan je určen k intravenóznímu podání. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky na likvidaci cytotoxických léčivých přípravků.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/951/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 9. 2014
Datum posledního prodloužení: 20. 6. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE(I) ZODPOVĚDNÝ(Í) ZA PROPUSTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE(I) ZODPOVĚDNÝ(Í) ZA PROPUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce zodpovědného za propuštění šarží

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz. Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2.)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSURs)**

Požadavky pro předkládání PSURs pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změně jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička s 8 injekčními lahvičkami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
busulfanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje busulfanum 6 mg a po naředění dává busulfanum 0,5 mg/ml

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dimethylacetamid a Makrogol 400

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

8 injekčních lahviček po 10 ml

60 mg v injekční lahvičce

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Po naředění k intravenóznímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/951/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Krabička s 1 injekční lahvičkou

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
busulfanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje busulfanum 6 mg a po naředění dává busulfanum 0,5 mg/ml

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dimethylacetamid a Makrogol 400

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička po 10 ml.

60 mg v injekční lahvičce

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Po naředění k intravenóznímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/951/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml sterilní koncentrát
busulfanum
po naředění k i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

60 mg/10 ml

6. JINÉ

Cytotoxické

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok busulfanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Busulfan Fresenius Kabi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Busulfan Fresenius Kabi používat
3. Jak se přípravek Busulfan Fresenius Kabi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Busulfan Fresenius uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Busulfan Fresenius Kabi a k čemu se používá

Tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku busulfan, který patří do skupiny léků nazývaných alkylační látky. Busulfan Fresenius Kabi ničí před transplantací původní buňky kostní dřeně.

Busulfan Fresenius Kabi se používá u dospělých, novorozenců, dětí a dospívajících jako **léčba před transplantací**.

U dospělých se Busulfan Fresenius Kabi používá v kombinaci s cyklofosfamidem nebo fludarabinem.

U novorozenců, dětí a dospívajících se tento léčivý přípravek používá v kombinaci s cyklofosfamidem nebo melfalanem.

Tento přípravek vám bude podán před transplantací kostní dřeně nebo hematopoetických progenitorových buněk (před transplantací krevních buněk.).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Busulfan Fresenius Kabi používat

Nepoužívejte Busulfan Fresenius Kabi:

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že jste těhotná.

Upozornění a opatření

Busulfan Fresenius Kabi je silný cytotoxický lék, který má za následek podstatné snížení počtu krevních buněk. Při doporučeném dávkování je to žádaný efekt. Proto vyžaduje velmi pečlivé monitorování.

Užívání přípravku Busulfan Fresenius Kabi může zvýšit riziko vzniku dalších nádorů v budoucnosti.

Informujte svého lékaře:

- jestliže máte jaterní, ledvinové, srdeční nebo plicní potíže,
- jestliže máte v anamnéze epileptické záchvaty (křeče),
- jestliže jste v současnosti léčen(a) ještě dalšími léky.

Pokud jste léčen(a) vysokými dávkami v kombinaci s jinými přípravky, mohou se po transplantaci krvetvorných buněk objevit případy tvorby krevních sraženin v drobných cévách.

Další léčivé přípravky a přípravek Busulfan Fresenius Kabi

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Busulfan Fresenius Kabi může interagovat (navzájem se ovlivňovat) s dalšími léčivými přípravky.

Zvláštní opatrnosti je potřeba v případě, že užíváte itrakonazol a metronidazolu (používaný na určité druhy infekcí) nebo ketobemidon (k léčbě bolesti) nebo deferasirox (lék používaný k odstranění nadbytku železa z těla), protože mohou zhoršit nežádoucí účinky.

Užívání paracetamolu během 72 hodin před podáním přípravku Busulfan Fresenius Kabi nebo současně s přípravkem Busulfan Fresenius Kabi je možné jen s opatrností.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Busulfan Fresenius Kabi užívat.

Ženy nesmí otěhotnět během léčby přípravkem Busulfan Fresenius Kabi a nejméně 6 měsíců po jejím skončení.

Ženy musí přestat kojít před začátkem léčby přípravkem Busulfan Fresenius Kabi.

Pokud kterýkoliv z partnerů užívá přípravek Busulfan Fresenius Kabi, měla by být používána adekvátní antikoncepce.

Po léčbě přípravkem Busulfan Fresenius Kabi už se Vám nemusí nikdy podařit otěhotnět (ztráta plodnosti). Máte-li obavy o možnost mít v budoucnu děti, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Busulfan Fresenius Kabi může vyvolat příznaky menopauzy (přechodu) a u dívek před dospíváním může zabránit zahájení puberty.

Mužům léčeným přípravkem Busulfan Fresenius Kabi se doporučuje, aby během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení nepočali dítě.

3. Jak se Busulfan Fresenius Kabi používá

Dávkování

Dávka přípravku Busulfan bude vypočítána podle Vaší tělesné hmotnosti.

Dospělí:

Busulfan Fresenius Kabi v kombinaci s cyklofosfamidem:

- Doporučená dávka přípravku Busulfan Fresenius Kabi je 0,8 mg/kg
- Každá infuze potrvá 2 hodiny
- Busulfan bude podáván každých 6 hodin během 4 po sobě následujících dní před transplantací.

Busulfan v kombinaci s fludarabinem

- Doporučená dávka přípravku Busulfan je 3,2 mg/kg
- Každá infuze potrvá 3 hodiny
- Busulfan bude podáván jednou denně během 2 nebo 3 po sobě následujících dní před transplantací.

Novorozenci, děti a dospívající (0 až 17 let):

Doporučené dávkování přípravku Busulfan Fresenius Kabi v kombinaci s cyklofosfamidem nebo melfalanem vychází z tělesné hmotnosti a pohybuje se od 0,8 do 1,2 mg/kg.

Léky před použitím přípravku Busulfan Fresenius Kabi:

Než Vám bude podán Busulfan Fresenius Kabi, budete léčen(a):

- protizáchvatovými léky pro předcházení záchvatům (fenytoin nebo benzodiazepiny) a
- antiemetiky pro zabránění zvracení.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i Busulfan Fresenius Kabi nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky:

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky léčby busulfanem nebo transplantací patří snížení počtu krvinek v krevním oběhu (což je zamýšlený účinek léku, který Vás má připravit na transplantaci), infekce, poruchy jater včetně uzávěru jaterní žíly, odmítnutí štěpu hostitelem (štěp napadá Vaše tělo) a plicní komplikace. Ihned kontaktujte svého lékaře, pokud máte některý z následujících nežádoucích účinků. Ošetřující lékař Vám bude pravidelně zjišťovat a kontrolovat krevní obraz a jaterní testy, aby zjistil včas tyto příhody.

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 uživatele z 10):

Krev: snížení počtu krvinek (červených i bílých) a krevních destiček. **Infekce. Nervový systém:** nespavost, úzkost, závratě a deprese. **Výživa:** ztráta chuti k jídlu, snížení hladiny hořčíku, vápníku, draslíku, fosfátů, albuminu v krvi a zvýšení cukru v krvi. **Srdce:** zrychlení tepu, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, vasodilatace (rozšíření cév) a krevní sraženiny. **Dýchání:** zkrácené dýchání, nosní sekrece - rýma, bolest v krku, kašel, škytavka, krvácení z nosu, nezvyklé zvuky při dýchání. **Trávicí trakt:** pocit na zvracení, zánět sliznice ústní dutiny, zvracení, bolest břicha, průjem, zácpa, pálení žáhy, nepříjemné pocity v oblasti konečníku, hromadění tekutin v dutině břišní. **Játra:** zvětšení jater, žloutenka, obstrukce (uzávěr) jaterní žíly. **Kůže:** vyrážka, svědění, vypadávání vlasů. **Svaly a kosti:** bolest zad, svalů a kloubů. **Ledviny:** zvýšené vylučování kreatininu, potíže při močení a snížené množství moče a krev v moči. **Celkové:** horečka, bolest hlavy, slabost, třesavka, bolest, alergická reakce, otok, celková bolest nebo zánět v místě vpichu injekce, bolest na hrudi, zánět sliznic. **Vyšetření:** zvýšení hladiny jaterních enzymů a zvýšení tělesné hmotnosti.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 uživatele z 10):

Nervový systém: zmatenost, poruchy nervového systému. **Metabolismus:** snížení sodíku v krvi. **Srdce:** změny a abnormality v srdečním rytmu, výpotek nebo zánět osrdečníku, snížený srdeční výdej. **Dýchání:** zvýšení rytmu dýchání, poruchy dýchání, krvácení do plicních sklípků, astma, kolaps malých částí plic, plicní exudát (výpotek). **Trávicí trakt:** zánět sliznice jícnu, ochrnutí střeva, zvracení krve. **Kůže:** poruchy pigmentace, zarudnutí, odlupování kůže. **Ledviny:** zvýšení koncentrace dusíkatých sloučenin v krvi, mírná ledvinová nedostatečnost, porucha funkce ledvin.

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 uživatele ze 100):

Nervový systém: delirium, nervozita, halucinace, agitovanost (rozrušení), abnormální funkce mozku, krvácení do mozku a epileptické záchvaty. **Srdce:** uzávěr stehenní tepny, extrasystoly (porucha srdečního rytmu), zpomalení srdečního rytmu, prosakování tekutiny z kapilár (drobných cév). **Dýchání:** snížení množství kyslíku v krvi. **Trávicí trakt:** krvácení v žaludku a/nebo ve střevech.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Porucha funkce pohlavních žláz.

Poruchy čočky, včetně zakalení oční čočky (katarakta) a rozmazaného vidění (ztenčení rohovky).

Příznaky menopauzy a ženská neplodnost.

Mozkový absces, zánět kůže, generalizované infekce (postihující celý organismus).

Poruchy funkce jater.

Zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi.

Zvýšení kyseliny močové a močoviny v krvi.

Nekompletní vývoj zubů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Busulfan Fresenius Kabi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabičce za EXP.

Neotevřené injekční lahvičky:

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C)

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita před použitím po naředění v injekčním roztoku 5% glukózy nebo 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml) byla prokázána po dobu 8 hodin (včetně doby infuze) při uchovávání při teplotě 25 °C ± 2 °C, nebo 12 hodin při uchovávání při teplotě 2 °C - 8 °C a následně 3 hodiny při teplotě 25 °C ± 2 °C (včetně doby infuze). Chraňte před mrazem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Busulfan Fresenius Kabi obsahuje

- Léčivou látkou je busulfanum. Jeden ml koncentrátu obsahuje busulfanum 6 mg (60 mg v injekční lahvičce). Po naředění: jeden ml roztoku obsahuje přibližně busulfanum 0,5 mg.
- Pomocné látky jsou dimethylacetamid a makrogol 400.

Jak Busulfan Fresenius Kabi vypadá a co obsahuje toto balení

Busulfan Fresenius Kabi je koncentrát pro infuzní roztok. Po naředění je Busulfanu Fresenius Kabi čirý, bezbarvý viskózní roztok. Busulfan Fresenius Kabi se dodává v injekčních lahvičkách z bezbarvého skla; jedna lahvička obsahuje 60 mg busulfanu. Každá lahvička je obalena smrštitelnou plastovou fólií.

Každá injekční lahvička obsahuje 10 ml koncentrátu.

Velikost balení

Jedno balení obsahuje 8 injekčních lahviček (8 balení po 1 injekční lahvičce).

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53

61169 Friedberg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD NA PŘÍPRAVU

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok busulfanum

Přečtěte si tento návod před přípravou a podáním přípravku Busulfan Fresenius Kabi.

1. POPIS

Busulfan Fresenius Kabi je čirý bezbarvý viskózní roztok v injekčních lahvičkách z bezbarvého skla (třída I) po 10 ml. Busulfan Fresenius Kabi musí být před podáním naředěn.

2. DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNÉ ZACHÁZENÍ

Při manipulaci a likvidaci musí být dodrženy nařízené procedury pro správné zacházení a likvidaci cytostatických léčivých přípravků.

Příprava roztoku busulfanu musí probíhat za přísných aseptických podmínek, přednostně v boxu s laminárním vertikálním prouděním.

Stejně jako u jiných cytotoxických látek, zacházení a příprava roztoku busulfanu vyžaduje opatrnosti:

- Doporučuje se použít rukavice a ochranný oděv.
- Jestliže koncentrát nebo zředěný busulfan přijde do styku s pokožkou nebo sliznicí, omyjte je okamžitě pečlivě vodou.

Výpočet množství přípravku Busulfan Fresenius Kabi ke zředění a ředicího roztoku.

Busulfan Fresenius Kabi se musí před použitím naředit buď injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml), nebo 5% injekčním roztokem glukózy.

Množství ředicího infuzního roztoku musí být 10x větší než objem koncentráту, aby se zajistila konečná koncentrace přípravku Busulfan Fresenius Kabi kolem 0,5 mg/ml.

Množství přípravku Busulfan Fresenius Kabi a ředicího roztoku k podání se vypočítá takto: pro pacienta s tělesnou hmotností Y kg:

- Množství přípravku Busulfan Fresenius Kabi:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml přípravku Busulfan Fresenius Kabi ke zředění}$$

Y: tělesná hmotnost pacienta v kg
D: dávka busulfanu (viz SPC část 4.2)

- Množství ředícího roztoku:

$$(A \text{ ml Busulfan Fresenius Kabi}) \times (10) = B \text{ ml ředícího roztoku}$$

Pro přípravu konečného infuzního roztoku přidejte (A) ml přípravku Busulfan Fresenius Kabi do (B) ml ředícího injekčního roztoku (9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného nebo 5% roztoku glukózy).

Příprava infuzního roztoku

Busulfan Fresenius Kabi musí připravovat vyškolený zdravotnický pracovník za použití sterilní techniky.

- Použitím nepolykarbonátové stříkačky s jehlou:
 - musíte natáhnout vypočítané množství koncentrátu z injekční lahvičky
 - musíte vyprázdnit obsah stříkačky do infuzního vaku (nebo lahve), který již obsahuje vypočítané množství zvoleného ředícího roztoku. Busulfan Fresenius Kabi musí být vždy přidán do ředícího roztoku, nikoliv ředící roztok do koncentrátu. Busulfan Fresenius Kabi nesmí být přidán do infuzního vaku, který neobsahuje buď roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), nebo roztok 5% glukózy.
- Naředěný roztok musí být důkladně promíchán několikerým převrácením nádoby.

Po naředění obsahuje 1 ml infuzního roztoku 0,5 mg busulfanu.

Naředěný Busulfan Fresenius Kabi je čirý bezbarvý roztok.

Návod k použití

Před a po každé infuzi propláchněte zavedený katétr přibližně 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% glukózy.

Zbytek léčivého přípravku se nesmí proplachovat v infuzním setu rychle. Rychlá infuze busulfanu nebyla testována a nedoporučuje se.

Celá předepsaná dávka busulfanu musí být aplikovaná během dvou nebo tří hodin v závislosti na přípravném režimu.

Malé objemy mohou být v průběhu 2 hodin podávány pomocí elektrických stříkaček. V tomto případě musí být použit infuzní set s minimálním objemem plnění (tj. 0,3 - 0,6 ml), který je naplněn roztokem léčivého přípravku před zahájením vlastní infuze busulfanu a poté vypláchnut injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem 5% glukózy.

Infuze s busulfanem nesmí být podána současně s jiným intravenózním roztokem.

Z důvodu inkompatibility nepoužívejte žádné infuzní komponenty obsahující polykarbonát s busulfanem.

Jen na jedno použití. Smí se použít jen čirý roztok bez jakýchkoli částic.

Podmínky uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky:

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Naředěný roztok:

Chemická a fyzikální stabilita před použitím po naředění v injekčním roztoku 5% glukózy nebo 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml) byla prokázána na dobu 8 hodin (včetně doby infuze) při uchovávání při teplotě 25 °C ± 2 °C, nebo 12 hodin při uchovávání při teplotě 2 °C – 8 °C a následně 3 hodiny při teplotě 25 °C ± 2 °C (včetně doby infuze).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po zředění.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než výše uvedené podmínky, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Zředěný roztok chraňte před mrazem.

3. POSTUP SPRÁVNÉ LIKVIDACE

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky na likvidaci cytotoxických léčivých přípravků.