

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## 1 LÆGEMIDLETS NAVN

Busilvex 6 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én ml koncentrat indeholder 6 mg busulfan (60 mg i 10 ml).  
Efter fortynding: 1 ml opløsning indeholder 0,5 mg busulfan.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3 LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).  
Klar, farveløs opløsning.

## 4 KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Busilvex efterfulgt af cyclophosphamid (BuCy2) er indiceret som konditionerende behandling før konventionel transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller (HPCT) til voksne patienter, når kombinationen anses for at være det bedste behandlingsvalg.

Busilvex efterfølgende fludarabin (FB) er indiceret som konditionerende behandling før transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller (HPTC) til voksne patienter, der er kandidater til et konditionerende regime med reduceret intensitet (RIC).

Busilvex efterfulgt af cyclophosphamid (BuCy4) eller melphalan (BuMel) er indiceret som konditionerende behandling før konventionel transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller til pædiatriske patienter.

### 4.2 Dosering og administration

Administration af Busilvex skal superviseres af en læge med erfaring i konditionerende behandling før transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller.

Busilvex administreres før transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller (HPCT).

#### Dosering

#### Busilvex i kombination med cyclophosphamid eller melphalan

##### *Voksne*

Den anbefalede dosis og behandlingsplan er:

- 0,8 mg/kg legemsvægt (BW) busulfan som 2 timers infusion hver 6. time 4 dage i træk, dvs. i alt 16 doser
- efterfulgt af cyclophosphamid 60 mg/kg/dag i to dage, som først indledes, når der er forløbet mindst 24 timer efter den 16. dosis Busilvex (se pkt. 4.5).

##### *Pædiatrisk population (0 til 17 år)*

Den anbefalede dosis Busilvex er følgende:

Faktisk legemsvægt (kg)	Busilvex-dosis (mg/kg)
< 9	1,0
9 til < 16	1,2
16 til 23	1,1
> 23 til 34	0,95
> 34	0,8

efterfulgt af:

- 4 cykler a 50 mg/kg legemsvægt (BW) cyclophosphamid (BuCy4) eller
  - en enkelt administration af 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan (BuMel)
- der først indledes 24 timer efter den 16. dosis Busilvex (se pkt. 4.5).

Busilvex administreres som 2 timers infusion hver 6. time 4 dage i træk, så der opnås i alt 16 doser før cyclophosphamid eller melphalan og transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller (HPCT).

#### *Ældre patienter*

Patienter over 50 år (n=23) er blevet behandlet med succes med Busilvex uden dosisjustering. Der er dog kun begrænset information om sikkerheden ved anvendelse af Busilvex til patienter over 60 år. Der skal anvendes samme dosis (se pkt. 5.2) til ældre som til voksne (< 50 år).

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

##### *Voksne*

Den anbefalede dosis og behandlingsplan er:

- fludarabin administreret som en enkelt daglig 1-times infusion af 30 mg/m<sup>2</sup> fem dage i træk eller af 40 mg/m<sup>2</sup> fire dage i træk.
- Busilvex administreres i en dosis på 3,2 mg/kg som en enkelt daglig 3-timers infusion umiddelbart efter 2 eller 3 på hinanden følgende dage af fludarabin.

#### *Pædiatrisk population (0 til 17 år)*

Fludarabins sikkerhed og virkning i den pædiatriske population er ikke klarlagt.

#### *Ældre*

Der er ikke foretaget specifikke undersøgelser af FB-regimet hos ældre patienter. Der er dog rapporteret om mere end 500 patienter i alderen  $\geq 55$  år i publikationer vedrørende konditionerende FB-regimer, der gav samme effektresultat som hos yngre patienter. Dosisjustering blev vurderet ikke at være nødvendig.

#### Adipøse patienter

##### *Voksne*

For adipøse patienter skal det overvejes, om doseringen bør baseres på en justeret idealvægt (AIBW).

Idealvægten (IBW) beregnes som følger:

IBW mænd (kg) =  $50 + 0,91 \times (\text{højde i cm} - 152)$ .

IBW kvinder (kg) =  $45 + 0,91 \times (\text{højde i cm} - 152)$ .

Justeret idealvægt (AIBW) beregnes som følger:

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

#### *Pædiatrisk population*

Lægemidlet bør ikke anvendes til adipøse børn og unge med en BMI (kg/m<sup>2</sup>) > 30 kg/m<sup>2</sup>, før yderligere data foreligger.

### Patienter med nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført studier omfattende patienter med nedsat nyrefunktion, men da busulfan udskilles i moderat omfang med urinen, anbefales dosisjustering ikke hos disse patienter.

Det anbefales dog at udvise forsigtighed (se pkt 4.8 og 5.2).

### Patienter med nedsat leverfunktion

Busilvex og busulfan er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Det anbefales at udvise forsigtighed, specielt hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.4).

### Administration

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering eller administration af lægemidlet*

Busilvex skal fortyndes før indgift. Slutkoncentrationen skal være ca. 0,5 mg busulfan/ml. Busilvex skal gives som intravenøs infusion via centralt venekateter.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Busilvex må ikke gives som hurtig intravenøs injektion, *bolus* eller perifer injektion.

Alle patienter bør præmedicineres med antikonvulsiva for at forhindre kramper, som er indberettet efter Busilvex i høje doser. Det anbefales at administrere antikonvulsiva fra 12 timer før Busilvex til 24 timer efter sidste Busilvex-dosis.

I studierne fik voksne og pædiatriske patienter enten phenytoin eller benzodiazepiner profylaktisk mod kramper (se pkt. 4.4 og 4.5).

Der bør gives antiemetika før første Busilvex-dosis og fortsættes hermed efter et fast skema under behandlingen i overensstemmelse med almindelig praksis.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Graviditet (se pkt. 4.6).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandlingen med Busilvex i den anbefalede dosis og ifølge behandlingsplanen bevirker omfattende myelosuppression hos alle patienter. Patienten kan udvikle svær granulocytopeni, trombocytopeni, anæmi eller en kombination deraf. Der skal monitoreres med hyppig måling af komplet blodstatus inklusive differentialetelling af leukocytter og trombocytter under behandlingen og indtil helbredelse er indtrådt.

Profylaktisk eller empirisk brug af midler mod infektionssygdomme (antibiotika, antimykotika, antivirale midler) bør overvejes til profylakse og behandling af infektioner i løbet af perioden med neutropeni. Der bør anvendes midler til understøttelse af trombocyt- og erytrocyttallet samt vækstfaktorer såsom granulocyt-kolonistimulerende middel (G-CSF) efter medicinsk behov.

Absolut neutrofilital  $< 0,5 \times 10^9/l$  ved en median på 4 dage efter transplantationen optrådte hos 100 % af de voksne patienter og var normaliseret ved en median på 10 og 13 dage efter henholdsvis autolog og allogen transplantation (median for neutropeniperiode henholdsvis 6 og 9 dage). Trombocytopeni ( $< 25 \times 10^9/l$  eller behov for trombocyttransfusion) forekom ved median 5-6 dage hos 98 % af patienterne. Anæmi (hæmoglobin  $< 8,0$  g/dl) forekom hos 69 % af patienterne.

Absolut neutrofilital  $< 0,5 \times 10^9/l$  ved en median på 3 dage efter transplantationen optrådte hos 100 % af de pædiatriske patienter og varede 5 og 18,5 dage efter henholdsvis autolog og allogen transplantation. Trombocytopeni ( $< 25 \times 10^9/l$  eller behov for trombocyttransfusion) forekom hos 100 % af de pædiatriske patienter. Anæmi (hæmoglobin  $< 8,0$  g/dl) forekom hos 100 % af patienterne.

Hos børn < 9 kg kan monitorering af det terapeutiske lægemiddel være berettiget, særligt hos meget små børn og nyfødte; bør vurderes fra sag til sag (se pkt. 5.2).

Fanconis anæmiceller er overfølsomme over for krydsbindende midler.

Der er kun begrænset klinisk erfaring med anvendelse af busulfan som en del af et konditionerende regimen inden HPCT hos børn med Fanconis anæmi. Busilvex skal derfor anvendes med forsigtighed til denne type patienter.

#### Nedsat leverfunktion

Busilvex og busulfan er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Busulfan metaboliseres hovedsageligt via leveren, og der skal derfor udvises forsigtighed, når Busilvex anvendes til patienter med nedsat leverfunktion, specielt patienter med svær nedsættelse. Det anbefales at monitorere aminotransferase, alkalisk fosfatase og bilirubin i serum regelmæssigt hos denne patientgruppe i 28 dage efter transplantationen med henblik på tidlig påvisning af eventuel hepatotoksicitet.

Leversygdom med veneokklusion er en alvorlig komplikation, som kan forekomme under behandling med Busilvex. Patienter, som tidligere har fået stråleterapi i et omfang, som var større end eller svarede til 3 behandlingsforløb med kemoterapi, eller som tidligere har fået transplantation af progenitorceller, kan være i højrisikogruppen (se pkt. 4.8).

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af paracetamol før (under 72 timer) eller samtidig med Busilvex, da dette muligvis vil nedsætte metaboliseringen af busulfan (se pkt. 4.5).

Som dokumenteret i kliniske studier oplevede ingen af de behandlede patienter hjertetamponade eller anden specifik kardiotoxicitet med forbindelse til Busilvex. Hjertefunktionen skal dog kontrolleres regelmæssigt hos patienter, der får Busilvex (se pkt. 4.8).

I Busilvex-studier er der forekommet shocklunge - *acute respiratory distress syndrome* med efterfølgende respirationssvigt forbundet med interstitiel lungefibrose hos en patient, som afgik ved døden, om end det ikke var muligt at påvise en klar ætiologi. Endvidere kan busulfan muligvis inducere lungetoksicitet i tilgift til påvirkningen fra andre cytostatiske midler. Opmærksomheden bør derfor rettes mod dette pulmonale problem hos patienter, der tidligere har fået mediastinal eller pulmonal stråleterapi (se pkt. 4.8).

Regelmæssig overvågning af nyrefunktionen bør overvejes under behandling med Busilvex (se pkt. 4.8).

Der er indberettet krampeanfald ved behandling med høje doser busulfan. Der skal udvises særlig forsigtighed, når den anbefalede Busilvex-dosis gives til patienter, som tidligere har haft krampeanfald. Patienterne skal have passende antikonvulsiv profylakse. Data fra Busilvex-studier med voksne og børn blev indhentet under samtidig anvendelse af enten phenytoin eller benzodiazepiner som profylakse mod kramper. Disse antikonvulsivas virkning på busulfans farmakokinetik blev undersøgt i et fase II-studie (se pkt. 4.5).

Patienten bør oplyses om, at der foreligger en øget risiko for yderligere malignitet. På grundlag af humane data er busulfan klassificeret af International Agency for Research on Cancer (IARC) som et humant karcinogen. Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har konkluderet, at der er en kausal sammenhæng mellem eksponering for busulfan og cancer. Leukæmipatienter, der fik busulfan, udviklede mange forskellige cytologiske anomalier, og nogle fik karcinomer. Busulfan anses for at være leukæmogen.

## Fertilitet

Det anbefales, at mænd behandlet med Busilvex undgår at avle børn under og i op til 6 måneder efter behandlingen. Busulfan kan nedsætte fertiliteten, og det anbefales derfor, at mænd rådgives om nedfrysning af sæd før behandlingen på grund af muligheden for irreversibel infertilitet forårsaget af Busilvex. Impotens, sterilitet, azoospermi og testikulær atrofi er indberettet hos mandlige patienter. Ovariesuppression og amenoré med menopausale symptomer forekommer hyppigt hos præmenopausale patienter. Busulfan-behandling hos en præpubertær pige forhindrede pubertetsstart på grund af ovariesvigt. Solvensen dimethylacetamid (DMA) kan også nedsætte fertiliteten. DMA nedsætter fertiliteten hos gnavere af begge køn (se pkt. 4.6 og 5.3).

Der er rapporteret om tilfælde af trombotisk mikroangiopati efter hæmatopoietisk celletransplantation (HCT), inklusive dødelige tilfælde, ved højdosis-konditioneringsregimer, hvor busulfan blev administreret i kombination med en anden konditioneringsbehandling.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført specifikke kliniske studier med henblik på at vurdere lægemiddelinteraktion mellem intravenøs busulfan og itraconazol eller metronidazol. Ifølge publicerede studier med voksne forsøgspersoner kan administration af itraconazol til patienter, der får højdosis busulfan nedsætte clearance af busulfan. Der er desuden rapporteret om tilfælde af øgede plasmaniveauer af busulfan efter administration af metronidazol. Patienter, der får samtidig behandling med busulfan og itraconazol eller metronidazol, bør monitoreres tæt for tegn på busulfantoksicitet.

Der er ikke set nogen interaktion ved samtidig brug af busulfan og fluconazol (svampemiddel).

Ifølge publicerede studier med deltagelse af voksne kan ketobemidon (analgetikum) muligvis sættes i forbindelse med høje plasmaniveauer af busulfan. Derfor anbefales det at udvise særlig omhu ved kombination af de to forbindelser.

For et behandlingsregime med BuCy2 til voksne er der indberettet, at tidsintervallet mellem sidste orale administration af busulfan og første administration af cyclophosphamid kan påvirke udvikling af toksicitet. Der er observeret nedsat forekomst af hepatisk veneoklusion (HVO) og anden behandlingsrelateret toksicitet hos patienter, hvor tidsrummet mellem sidste dosis oral busulfan og første dosis cyclophosphamid er > 24 timer.

Der er ingen fælles metaboliseringsvej for busulfan og fludarabin.

Publicerede studier vedrørende FB-regimet hos voksne rapporterede ikke om indbyrdes interaktioner mellem intravenøs busulfan og fludarabin.

For behandlingsregimet med BuMel er det hos den pædiatriske patientpopulation blevet indberettet, at administration af melphalan mindre end 24 timer efter den sidste orale administration af busulfan kan påvirke udviklingen af toksicitet.

Det beskrives, at paracetamol nedsætter glutathion-niveauet i blod og væv og derfor måske nedsætter clearance af busulfan ved kombination dermed (se pkt. 4.4).

Der blev givet enten phenytoin eller benzodiazepiner som profylakse mod krampeanfald hos patienter, der deltog i de kliniske studier med intravenøs busulfan (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig systemisk administration af phenytoin til patienter, der får højdosis oral busulfan er blevet rapporteret at øge busulfan-clearance på grund af induktion af glutathion-S-transferase, mens der ikke er rapporteret interaktion, når benzodiazepiner såsom diazepam, clonazepam eller lorazepam har været anvendt krampeprofylaktisk med højdosis busulfan.

Der er ikke fundet evidens for en induktiv effekt af phenytoin på Busilvex. Et klinisk fase II-studie blev udført for at vurdere indflydelsen af krampeprofylakse på farmakokinetikken af intravenøs busulfan. I dette studie fik 24 voksne patienter clonazepam (0,025-0,03 mg/kg/dag som kontinuerlig intravenøs infusion) som antikonvulsiv behandling, og farmakokinetiske data for disse patienter blev

sammenlignet med historiske data indsamlet hos patienter behandlet med phenytoin. Analysen af data ved en populationsfarmakokinetisk metode viste ingen forskel på intravenøs busulfan-clearance mellem phenytoin- og clonazepam-baseret behandling og derfor blev sammenlignelige busulfan-plasmaeksposeringer opnået uanset typen af krampeprofylakse.

Interaktion blev ikke observeret ved kombination af busulfan og 5-HT<sub>3</sub>-antiemetika såsom ondansetron og granisetron.

Der er blevet observeret øgninger i eksponeringen for busulfan ved samtidig administration af busulfan og deferasirox. Mekanismen bag interaktionen er ikke fuldt belyst. Det anbefales, at plasmakoncentrationerne af busulfan overvåges regelmæssigt, og hvis det er nødvendigt skal busulfandosis justeres hos patienter, som er eller for nylig har været i behandling med deferasirox.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

HPCT er kontraindiceret hos gravide kvinder, hvorfor Busilvex er kontraindiceret under graviditet. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (embryoføtale dødsfald og misdannelser) (se pkt 5.3). Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af busulfan eller DMA til gravide kvinder. Der er indberettet enkelte tilfælde af medfødte anomalier med lavdosis oralt busulfan, men disse var ikke nødvendigvis relateret til den aktive substans, og eksponering i 3. trimester kan være forbundet med intrauterin væksthæmning.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingen.

##### Amning

Det er ukendt, om busulfan og DMA udskilles i human mælk. Da studier med busulfan hos mennesker og dyr har vist risiko for tumorgenicitet, skal amning ophøre under Busulfan-behandling.

##### Fertilitet

Mandlige patienter frarådes at avle børn under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingen. Busulfan og DMA kan nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder. På grund af risiko for irreversibel infertilitet tilrådes mænd endvidere at søge rådgivning vedrørende kryo-konservering af sperm forud for behandling (se pkt. 4.4).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke relevant.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

##### *Busilvex i kombination med cyclophosphamid eller melphalan*

##### *Hos voksne*

Informationerne om bivirkninger stammer fra to kliniske studier (n=103) med Busilvex.

Alvorlig toksicitet, der omfatter hæmatologi, lever og åndedrætsorganer, blev anset for forventelige konsekvenser af konditioneringen og selve transplantationen. De omfattede infektion og *graft-versus-host-disease* (GVHD), som, også selv om der ikke var en direkte årsagssammenhæng, var hovedårsagerne til morbiditet og mortalitet, især ved allogen HPCT.

#### *Blod og lymfesystem:*

Myelosuppression og immunosuppression var den ønskede terapeutiske effekt af den konditionerende behandling. Derfor fik alle patienter omfattende cytopeni: leukopeni 96 %, trombocytopeni 94 % og anæmi 88 %. Middeltid frem til neutropeni var 4 dage for såvel autologe og allogene patienter. Middelvarighed af neutropeni var 6 dage og 9 dage for henholdsvis autologe og allogene patienter.

#### *Immunsystemet:*

Data vedrørende forekomsten af akut *graft-versus-host-disease* (a-GVHD) blev indsamlet fra OMC-BUS-4 studiet (under *allogeneic*) (n=61). 11 patienter i alt (18 %) fik a-GVHD. Forekomsten af a-GVHD grad I-II var 13 % (8/61), mens forekomsten af grad III-IV var 5 % (3/61). Akut GVHD blev anset for alvorlig hos 3 patienter. Kronisk GVHD (c-GVHD) blev indberettet, hvis sygdommen var alvorlig eller førte til dødsfald, og blev angivet som dødsårsag hos 3 patienter.

#### *Infektioner og parasitære sygdomme:*

39 % af patienterne (40/103) oplevede en eller flere episoder med infektion, hvoraf 83 % (33/40) blev klassificeret som mild eller moderat. Pneumoni var dødelig hos 1 % (1/103) og livstruende hos 3 % af patienterne. Andre infektioner blev anset for alvorlige hos 3 % af patienterne. Feber blev indberettet for 87 % af patienterne og klassificeret som mild til moderat hos 84 % og alvorlig hos 3 %. 47 % af patienterne fik kuldegysninger, som var milde til moderate hos 46 % og svære hos 1 %.

#### *Lever og galdeveje:*

15 % af de alvorlige uønskede hændelser (SAEs) omfattede levertoksicitet. HVOD er en kendt potentiel komplikation til konditionerende behandling efter transplantation. Seks af 103 patienter fik HVOD. HVOD indtraf hos: 8,2 % (5/61) af de allogene patienter (fatal hos 2 patienter) og 2,5 % (1/42) af de autologe patienter. Der blev også set forhøjet bilirubin (n=3) og forhøjet ASAT (n=1). To af de ovenfor nævnte fire patienter med alvorlig serum-hepatotoksicitet var blandt patienterne med diagnosticeret HVOD.

#### *Luftveje, thorax og mediastinum:*

I Busilvex-studierne døde en patient på grund af shocklunge - *acute respiratory distress syndrome* - efterfulgt af respirationssvigt forbundet med interstitiel lungefibrose.

#### *Pædiatrisk population*

Informationerne om uønskede hændelser stammer fra det kliniske studie på børn (n=55). Alvorlig toksicitet, der omfatter lever og åndedrætsorganer, blev anset for forventelige konsekvenser af konditioneringen og selve transplantationen.

#### *Immunsystemet:*

Data vedrørende forekomsten af akut *graft-versus-host-disease* (a-GVHD) blev indsamlet for allogene patienter (n=28). 14 patienter i alt (50 %) fik a-GVHD. Forekomsten af a-GVHD grad I-II var 46,4 % (13/28), mens forekomsten af grad III-IV var 3,6 % (1/28). Kronisk GVHD blev kun indberettet, hvis sygdommen førte til dødsfald: En patient døde 13 måneder efter transplantation.

#### *Infektioner og parasitære sygdomme:*

89 % af patienterne (49/55) oplevede infektioner (dokumenteret og udokumenteret febril neutropeni). Mild/moderat feber blev indberettet for 76 % af patienterne.

#### *Lever og galdeveje:*

Forhøjede aminotransferaser grad 3 blev indberettet for 24 % af patienterne. Veneokklusiv sygdom (VOD) blev indberettet for 15 % (4/27) og 7 % (2/28) efter henholdsvis autolog og allogen transplantation. Den observerede VOD var hverken fatal eller alvorlig og svandt i alle tilfælde.



### Busilvex i kombination med fludarabin (FB)

#### *Hos voksne*

Sikkerhedsprofilen af Busilvex i kombination med fludarabin (FB) er blevet undersøgt via en gennemgang af bivirkninger indrapporteret i publicerede data fra kliniske studier med RIC-regimet. I disse studier fik i alt 1.574 patienter FB som konditionering med reduceret intensitet (RIC) inden transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller.

Myelosuppression og immunsuppression var de ønskede terapeutiske virkninger af den konditionerende behandling og blev derfor ikke betragtet som bivirkninger.

#### *Infektioner og parasitære sygdomme:*

Forekomsten af infektiøse episoder eller reaktivering af opportunistiske patogener afspejler primært immunstatus hos den patient, der får konditionerende behandling.

De hyppigste infektiøse bivirkninger var: Cytomegalovirus (CMV)-reaktivering [30,7 % - 80,0 %], Epstein-Barr-virus (EBV)-reaktivering [2,3 % - 61 %], bakterieinfektioner [32,0 % - 38,9 %] og virusinfektioner [1,3 % - 17,2 %].

#### *Mave-tarm-kanalen:*

Den højeste forekomst af kvalme og opkastning var 59,1 %, og den højeste forekomst af stomatitis var 11 %.

#### *Nyrer og urinveje*

Det er blevet antydnet, at konditionerende regimer indeholdende fludarabin var forbundet med højere forekomst af opportunistiske infektioner efter transplantation på grund af fludarabins immunsupprimerende virkning. Sen hæmoragisk cystitis, der indtræder 2 uger efter transplantation, er sandsynligvis relateret til virusinfektion/reaktivering. Hæmoragisk cystitis, inklusive hæmoragisk cystitis forårsaget af virusinfektion, blev indberettet hos mellem 16 % og 18,1 %.

#### *Lever og galdeveje*

Venookklusiv sygdom blev indberettet hos mellem 3,9 % og 15,4 %.

Den behandlingsrelaterede mortalitet/mortalitet uden recidiv (TRM/NRM), der blev indberettet indtil dag +100 efter transplantation, er også blevet undersøgt via en gennemgang af publicerede data fra kliniske forsøg. Det blev betragtet som dødsfald, der kunne tilskrives sekundære bivirkninger efter HPTC, og ikke relateret til recidiv/progression af de underliggende hæmatologiske maligniteter. De hyppigste årsager til de indberettede TRM'er/NRM'er var infektion/sepsis, GVHD, lungesygdomme og organsvigt.

#### Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Hyppigheder er defineret som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkninger, der er indrapporteret i forbindelse med overvågningen efter markedsføring, er indført i tabellerne med hyppigheden "ikke kendt".

#### Busilvex i kombination med cyclophosphamid eller melphalan

Bivirkninger, der er indberettet hos både voksne og pædiatriske patienter i mere end et enkeltstående tilfælde, er angivet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighedsgrad.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Rhinit Pharyngit			

Blod og lymfesystem	Neutropeni Trombocytopeni Febril neutropeni Anæmi Pancytopeni			
Immunsystemet	Allergisk reaktion			
Det endokrine system				Hypogonadisme**
Metabolisme og ernæring	Anoreksi Hyperglykæmi Hypokalcæmi Hypokaliæmi Hypomagnesiæmi Hypofosfatæmi	Hyponatriæmi		
Psykiske forstyrrelser	Angst Depression Insomni	Konfusion	Delirium Nervøsitet Hallucination Uro	
Nervesystemet	Hovedpine Svimmelhed		Krampeanfald Encefalopati Hjerneblødning	
Øjne				Katarakt Tyndere cornea Sygdom i øjets linse ***
Hjerte	Takykardi	Arytmi Atrieflimren Kardiomegali Perikardie-effusion Perikardit	Ventrikulære ekstrasystoler Bradykardi	
Vaskulære sygdomme	Hypertension Hypotension Trombose Vasodilatation		Trombose i a. femoralis Systemisk vaskulært lækage-syndrom	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø Epistaxis Hoste Hikke	Hyperventilation Respirationssvigt Alveolær hæmoragi Astma Atelektase Pleuraeffusion	Hypoksi	Interstitiel lungesygdom**
Mave-tarm-kanalen	Stomatit Diarré Abdominalsmerter Kvalme Opkastning Dyspepsi Ascites Forstoppelse Anale gener	Hæmatemese Ileus Øsofagit	Gastrointestinal hæmoragi	Tandhypoplasi**
Lever og galdeveje	Hepatomegali Icterus	Hepatisk venookklusiv sygdom*		

Hud og subkutane væv	Udslæt Pruritus Alopeci	Hudafskalning Erytem Pigmenteringsdefekt		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi Rygsmerte Artralgi			
Nyrer og urinveje	Dysuri Oliguri	Hæmaturi Moderat nyreinsufficiens		
Det reproduktive system og mammae				Præmatur menopause Ovariesvigt**
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni Kuldegysninger Feber Brystsmerter Ødem Generelle ødemer Smerter Smerter eller betændelse ved injektionsstedet Mucositis			
Undersøgelser	Forhøjede aminotransferaser Forhøjet bilirubin Forhøjet GGT Forhøjet alkalisk fosfatase Vægtstigning Anormale vejrtrækningslyde Forhøjet kreatinin	Forhøjet carbamid (BUN) Nedsat uddrivningsfraktion		

\*Hepatisk venookklusiv sygdom er hyppigere forekommende i den pædiatriske population.

\*\*rapporteret post-marketing med i.v.-busulfan

\*\*\*rapporteret post-marketing med oral busulfan

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

Forekomsten af hver af de bivirkninger, der er angivet i nedenstående tabel, er defineret i henhold til den højeste forekomst, der er set i publicerede kliniske studier med RIC-regimet, i hvilke den population, der blev behandlet med FB, var tydeligt identificeret, uanset behandlingsplan for busulfan og endepunkter. Bivirkninger, der er indberettet i mere end et enkeltstående tilfælde, er angivet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke kendt*
Infektioner og parasitære sygdomme	Virusinfektion CMV-reakivering EBV-reakivering Bakterieinfektion	Invasiv svampeinfektion Lungeinfektion	Hjerneabsces Cellulitis Sepsis
Blod og lymfesystem			Febril neutropeni
Metabolisme og ernæring	Hypoalbuminæmi Elektrolytforstyrrelse Hyperglykæmi		Anoreksi
Psykiske forstyrrelser			Agitation Konfusion Hallucinationer
Nervesystemet		Hovedpine Forstyrrelser i nervesystemet [Ikke klassificeret andetsteds]	Hjerneblødning Encefalopati
Hjerte			Atrieflimren
Vaskulære sygdomme		Hypertension	
Luftveje, thorax og mediastinum		Pulmonal blødning	Respirationssvigt
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Opkastning Diarré Stomatitis		Gastrointestinal blødning Tandhypoplasi*
Lever og galdeveje	Venookklusiv leversygdom		Ikterus Leversygdomme
Hud og subkutane væv		Udslæt	
Nyrer og urinveje	Hæmorrhagisk cystitis**	Nyresygdom	Oliguri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Mucositis		Asteni Ødem Smerte
Undersøgelser	Forhøjede aminotransferaser Forhøjet bilirubin Forhøjet basisk fosfatase	Forhøjet kreatinin	Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet Forhøjet urinsyre i blodet Forhøjet urinstof i blodet Forhøjet GGT Vægtøgning

\* Indrapporteret efter markedsføringen

\*\* Inkluderer hæmorrhagisk cystitis forårsaget af virusinfektion

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersonaer anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Den væsentligste toksiske virkning er omfattende myeloablation og pancytopeni, men centralnervesystemet, lever, lunger og gastrointestinalkanalen kan også blive påvirket.

Der kendes ingen antidot til Busilvex bortset fra transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller. Uden sammenhæng med transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller vil den anbefalede dosis af Busilvex udgøre en overdosis af busulfan. Blodstatus skal overvåges nøje, og intensiv understøttende behandling iværksættes efter medicinsk behov.

Ifølge to rapporter kan busulfan fjernes ved dialyse, og det bør derfor overvejes at sætte patienten i dialyse i tilfælde af en overdosis. Da busulfan metaboliseres gennem konjugation med glutathion, kan det overvejes at give glutathion.

Det skal tages i betragtning, at en overdosis af Busilvex også øger eksponeringen for DMA. Hos mennesker var de vigtigste toksiske virkninger hepatotoksicitet og virkninger på centralnervesystemet. Symptomer fra centralnervesystemet forudgår alle sværere bivirkninger. Der kendes ingen antidot for overdosering af DMA. I tilfælde af overdosering skal behandlingen omfatte almindelige støttende foranstaltninger.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alkylsulfonater.

ATC-kode: L01AB01

#### Virkningsmekanisme

Busulfan er et potent cytostatikum og et bifunktionelt alkylerende middel. I vandige medier bevirker frigørelse af methansulphonatgrupperne produktion af carbonioner, som kan alkylere DNA, hvilket menes at være en vigtig biologisk mekanisme bag den cytotoxiske effekt.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Busilvex i kombination med cyclophosphamid*

##### *Hos voksne*

Dokumentation for sikkerhed og effekt af Busilvex i kombination med cyclophosphamid i et BuCy2-behandlingsregime før konventionel allogene og/eller autologe HPCT stammer fra to kliniske studier (OMC-BUS-4 og OMC-BUS-3).

2 prospektive, single arm, åbne, ukontrollerede fase II-studier blev gennemført hos patienter med hæmatologisk sygdom, hvoraf de fleste havde sygdommen i fremskreden grad.

De omfattede sygdomme var akut leukæmi efter første remission, under første eller senere recidiv, under første remission (højrisiko) eller ved induktionssvigt; kronisk myeloid leukæmi i den kroniske eller fremskredne fase; primær refraktær eller resistent recidiverende Hodgkins sygdom eller non-Hodgkin lymfom samt myelodysplastisk syndrom.

Patienterne fik doser a 0,8 mg/kg busulfan som infusion hver 6. time - 16 doser i alt - efterfulgt af cyclophosphamid i doser på 60 mg/kg en gang daglig i 2 dage (BuCy2-regime).

Forsøgenes primære effektparametre var myeloablation, optagelse af cellerne, recidiv og overlevelse.

I begge studier fik alle patienter 16 ud af 16 doser Busilvex. Ingen af patienterne afbrød behandlingen på grund af bivirkninger relateret til Busilvex.

Alle patienter fik omfattende myelosuppression. Tidsrummet frem til absolut neutrofilital (ANC)  $> 0,5 \times 10^9/l$  var 13 dage (interval 9-29 dage) hos allogene patienter (OMC-BUS 4) og 10 dage (interval 8-19 dage) hos autologe patienter (OMC-BUS 3). Alle patienter, der kunne evalueres, fik transplantation. Der var ingen primær eller sekundær transplantationsafstødning. Generel mortalitet og mortalitet uden recidiv mere end 100 dage efter transplantationen var henholdsvis (8/61) 13 % og (6/61) 10 % hos allotransplanterede patienter. Der forekom ingen dødsfald hos autologe recipienter i denne periode.

#### *Pædiatrisk population*

Dokumentation af sikkerhed og effekt af Busilvex i kombination med cyclophosphamid i et BuCy4-behandlingsregimen eller med melphalan i BuMel-regimenet før konventionel allogen og/eller autolog HPCT stammer fra det kliniske studie F60002 IN 101 G0.

Patienterne blev behandlet med den dosering, der fremgår af pkt. 4.2.

Alle patienter fik omfattende myelosuppression. Tidsrummet frem til absolut neutrofilital (ANC)  $> 0,5 \times 10^9/l$  var 21 dage (interval 12-47 dage) hos allogene patienter og 11 dage (interval 10-15 dage) hos autologe patienter. Alle pædiatriske patienter fik transplantation. Der var ingen primær eller sekundær transplantationsafstødning. 93 % af de allogene patienter udviste fuldstændig kimærisme. Der var ingen regimenrelaterede dødsfald i de første 100 dage efter transplantation og op til 1 år efter transplantation.

#### *Busilvex i kombination med fludarabin (FB)*

##### *Hos voksne*

Dokumentation for sikkerhed og virkning af Busilvex i kombination med fludarabin (FB) før allogen HPTC stammer fra litteraturgennemgang af 7 publicerede studier med 731 patienter med myeloid og lymfoid malignitet, hvor der er rapporteret om intravenøs infusion af busulfan én gang daglig i stedet for fire doser om dagen.

Patienterne fik et konditionerende regime baseret på administration af fludarabin, der øjeblikkeligt blev efterfulgt af en enkelt daglig dosis på 3,2 mg/kg busulfan i 2 eller 3 dage i træk. Den totale busulfandosis pr. patient var mellem 6,4 mg/kg og 9,6 mg/kg.

FB-kombinationen muliggjorde tilstrækkelig myeloablation moduleret via intensiteten af det konditionerende regime ved variation af antallet af dage med busulfaninfusion. Der blev rapporteret om hurtig og komplet engrafment hos 80-100 % af patienterne i størstedelen af studierne. Størstedelen af publikationerne rapporterede om komplet donorkimærisme efter dag +30 hos 90-100 % af patienterne. Langtidsresultaterne bekræftede, at virkningen blev fastholdt uden uventede virkninger.

Data fra et nyligt afsluttet prospektivt fase II-multicenterstudie med 80 patienter i alderen 18 til 65 år, der var diagnosticeret med forskellige hæmatologiske maligniteter, og som fik allo-HCT med et konditionerende FB-regime med reduceret intensitet (3 dage med Busilvex), er nu tilgængelige. I dette studie blev alle patienter undtagen én transplanteret med en mediantid efter allo-HCT på 15 dage (interval 10-23). Den samlede forekomst af neutrofil restitution på dag 28 var 98,8 % (95 % CI 85,7-99,9 %). Dannelse af nye trombocytter indtrådte gennemsnitligt 9 (1-16) dage efter allo-HCT. Den samlede overlevelsesrate efter 2 år var 61,9 % (95 % CI 51,1-72,7 %). Efter 2 år var den samlede forekomst af NRM 11,3 % (95 % CI 5,5-19,3 %), og den samlede forekomst af recidiv eller progression efter allo-HCT var 43,8 % (95 % CI 31,1-55,7 %). Kaplan-Meier-estimat for sygdomsfri overlevelse (DFS) efter 2 år var 49,9 % (95 % CI 32,6-72,7).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Busilvex' farmakokinetik er undersøgt. Informationerne om biotransformation og elimination baserer sig på oral busulfan.

## Farmakokinetik hos voksne

### Absorption

Farmakokinetikken for intravenøst busulfan blev undersøgt hos 124 evaluerbare patienter efter 2 timers intravenøs infusion af i alt 16 doser i løbet af 4 dage. Der opnåes omgående og fuldstændig tilgængelighed af dosis efter intravenøs infusion af busulfan. Der opnåedes samstemmende blodeksponering ved sammenligning af plasmakoncentrationer hos voksne patienter, der fik busulfan oralt og intravenøst i doser på hhv. 1 mg/kg og 0,8 mg/kg. En populationsfarmakokinetisk analyse omfattende 102 patienter påviste lav interpersonlig (CV=21 %) og intrapersonlig (CV=12 %) variabilitet i busulfan efter lægemiddeleksponering

### Fordeling

Terminalt fordelingsvolumen  $V_z$  lå i intervallet 0,62-0,85 l/kg.

Der blev opnået busulfankoncentrationer i cerebrospinalvæske, som var sammenlignelige med koncentrationerne i plasma, om end disse koncentrationer formentlig er utilstrækkelige til at udvirke antineoplastisk aktivitet.

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

### Biotransformation

Busulfan metaboliseres hovedsageligt gennem konjugation med glutathion (spontant og gennem glutathion-S-transferase). Dernæst metaboliseres glutathion-konjugatet yderligere i leveren ved oxidation. Ingen af metabolitterne menes at bidrage i væsentlig grad til effekt eller toksicitet.

### Elimination

Total plasmaclearance lå i intervallet 2,25-2,74 ml/min/kg. Terminalhalveringstiden lå i intervallet 2,8 til 3,9 timer.

Omtrent 30 % af den indgivne dosis udskilles med urinen i løbet af 48 timer med 1 % som uomdannet busulfan. Elimination med fæces er ubetydelig. Når ikke alt stoffet blev genfundet, kan det skyldes irreversibel proteinbinding. Langtidsholdbare metabolitter kan heller ikke udelukkes.

### Linearitet

Der blev påvist stigende busulfaneksponering proportionelt med dosis efter intravenøs busulfan op til 1 mg/kg.

Sammenlignet med regimet med fire daglige administrationer er regimet med én daglig administration karakteriseret af en højere maksimal koncentration, ingen lægemiddelakkumulation og en udvaskningsperiode (uden cirkulerende busulfan) mellem administrationerne. Gennemgang af litteraturen muliggør en sammenligning af farmakokinetiske serier udført enten inden for samme studie eller mellem studier og viste uændrede, dosisuafhængige farmakokinetiske parametre uanset dosering og behandlingsplan. Den anbefalede intravenøse busulfandosis synes at give samme daglige plasmaeksponering med samme inter- og intraindividuelle variation, uanset om den administreres som en enkelt infusion (3,2 mg/kg) eller fordelt på 4 infusioner (0,8 mg/kg). Heraf følger, at kontrollen af AUC efter intravenøs busulfan inden for det terapeutiske vindue ikke ændres, og der blev påvist samme target-performance med de to behandlingsplaner.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Litteraturen om busulfan peger på et terapeutisk AUC-vindue mellem 900 og 1.500  $\mu\text{mol/lmin}$  pr. administration (svarende til en daglig eksponering mellem 3.600 og 6.000  $\mu\text{mol/lmin}$ ). I kliniske studier med intravenøst busulfan, administreret som 0,80 mg/kg fire gange dagligt, lå 90 % af patienternes AUC under den øvre AUC-grænse (1.500  $\mu\text{mol/lmin}$ ), og mindst 80 % lå inden for det tilsigtede terapeutiske vindue (900 - 1500  $\mu\text{mol/lmin}$ ). Der opnåes omtrent samme targetrate inden for den daglige eksponering på 3.600-6.000  $\mu\text{mol/l}$  minut efter intravenøs administration af busulfan 3,2 mg/kg én gang dagligt.

### Særlige populationer

#### *Nedsat lever- eller nyrefunktion*

Virksomheden af nyredysfunktion på fordelingen af intravenøst busulfan er ikke vurderet.

Virksomheden af leverdysfunktion på fordelingen af intravenøst busulfan er ikke vurderet. Det antages dog, at risikoen for levertoksicitet kan være øget hos denne population.

Alder påvirkede tilsyneladende ikke clearance af busulfan ifølge de tilgængelige oplysninger om intravenøst busulfan hos patienter over 60 år.

#### *Pædiatrisk population*

En kontinuerlig variation i clearance inden for området 2,52 til 3,97 ml/min/kg er fastlagt hos børn i alderen < 6 måneder og op til 17 år. Den terminale halveringstid var fra 2,24 til 2,5 timer.

De inter- og intra-individuelle variationer i plasmaeksposering var lavere end henholdsvis 20 % og 10 %.

En farmakokinetisk populationsanalyse er blevet udført i en kohorte af 205 børn fordelt på passende vis med hensyn til legemsvægt (3,5 til 62,5 kg) samt biologiske og sygdomsrelaterede (maligne og non-maligne) karakteristika, således at de var repræsentative for den høje grad af heterogenitet blandt børn, der gennemgår HPCT. Dette studie viste, at legemsvægt var den fremherskende covariat til at forklare busulfans farmakokinetiske variabilitet hos børn *versus* legemsoverflade eller alder.

Den anbefalede dosering til børn, som beskrevet i pkt. 4.2, resulterede i, at over 70 % og op til 90 % af alle børn  $\geq 9$  kg nåede det terapeutiske vindue (fra 900 til 1.500 mikromol/l/minute). Imidlertid blev en højere variabilitet observeret hos børn under 9 kg førende til, at 60 % af børnene nåede det terapeutiske vindue (900 til 1.500 mikromol/l/minute). For de 40 % af børnene < 9 kg, der ikke nåede målet, var AUC jævnt fordelt enten under eller over målgrænserne, dvs. 20 % henholdsvis < 900 og > 1.500 mikromol/l/minute efter 1 mg/kg. I denne henseende kan monitorering af busulfans plasmakoncentration (terapeutisk lægemiddelmonitorering) med henblik på dosisjustering forbedre busulfans målrettede virkning hos børn < 9 kg, især hos meget små børn og nyfødte.

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold:

Den vellykkede optagelse af cellerne hos alle patienter i fase II-studier indikerede, at mål-AUC'erne var korrekte. Forekomsten af VOD var ikke forbundet med overeksponering. En farmakokinetisk/farmakodynamisk forbindelse blev observeret mellem stomatitis og AUC'er hos autologe patienter og mellem en stigning i bilirubin og AUC'er i en kombineret analyse af autologe og allogene patienter.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Busulfan er mutagent og klastogent. Busulfan var mutagent i *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* og byg. Busulfan inducerede kromosomafvigelser *in vitro* (gnaver- og humane celler) og *in vivo* (gnavere og mennesker). Der er observeret forskellige kromosomafvigelser i celler fra patienter, der fik oralt busulfan.

Busulfan hører til en gruppe substanser, som er potentielt karcinogene på grund af deres virkemåde. På grundlag af humane data er busulfan klassificeret af IARC som et humant karcinogen. WHO har konkluderet, at der er en kausal sammenhæng mellem eksponering for busulfan og cancer. Data fra dyreforsøg bekræfter busulfans karcinogene potentiale. Intravenøs administration af busulfan hos mus medførte signifikant øgning af incidensen af tumorer i thymus og ovarier.

Busulfan er teratogent hos rotter, mus og kaniner. Misdannelser og anomalier omfattede signifikante ændringer i skeletmuskulaturen, vægtstigning og størrelse. Hos drægtige rotter har busulfan medført sterilitet hos afkom af begge køn på grund af manglende germinalceller i testikler og ovarier. Busulfan kan forårsage sterilitet hos gnavere. Busulfan depleterede oocytter hos hunrotter og inducerede sterilitet hos hanrotter og -hamstere.



Gentagne doser af DMA medførte tegn på levertoksicitet, hvoraf det første var stigninger i enzymer i klinisk-kemiske serumprøver efterfulgt af histopatologiske forandringer i hepatocytterne. Højere doser kan give levernekroser, og leverskader kan forekomme efter enkelt højdosis eksponering.

DMA er teratogent hos rotter. En dosis DMA på 400 mg/kg/dag administreret under organogenese gav signifikante udviklingsmæssige anomalier. Misdannelserne omfattede alvorlige anomalier i hjerte og/eller større kar: en fælles truncus arteriosus og ingen ductus arteriosus, coarctatio af truncus pulmonalis og a. pulmonalis, intraventrikulære hjertedefekter. Andre hyppige anomalier omfattede ganespalte, anasarca og anormal udvikling af skelettet i vertebrae og ribben. DMA nedsætter fertiliteten hos han- og hunnavere. En enkelt subkutan dosis på 2,2 g/kg administreret på 4. drægtighedsdag afsluttede drægtigheden hos 100 % af forsøgshamsterne. Hos rotter medførte en døgndosis DMA på 450 mg/kg hos rotter i 9 dage inaktiv spermatogenese.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Dimethylacetamid  
Macrogol 400.

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

På grund af uforlidelighed må der ikke anvendes nogen infusionskomponenter, der indeholder polycarbonat, sammen med Busilvex..

### **6.3 Opbevaringstid**

Hætteglas: 3 år

#### Fortyndet opløsning:

Kemisk og fysisk holdbarhed efter fortynding med 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske eller 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske er påvist som følger:

- 8 timer (inklusive infusionstid) efter fortynding, hvis opbevaring sker ved  $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ .
- 12 timer efter fortynding, hvis opbevaring sker ved  $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$  efterfulgt af 3 timers opbevaring ved  $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$  (inklusive infusionstid).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser før brug, som normalt ikke overstiger de ovenfor angivne betingelser, når fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab ( $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ )

Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml koncentrat til infusionsopløsning i klart hætteglas (type I-glas) med butylgummiprop, der er dækket af et rødt flip-off-låg af aluminium.

Multipakning indeholder 8 hætteglas (2 pakninger a 4)

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

### Tilberedning af Busilvex

Der bør fastlægges procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytotoxiske lægemidler.

Alle procedurer for overførsel kræver nøje overholdelse af aseptiske forhold, idet overførsel fortrinvis skal udføres i en vertikal LAF-bænk.

Som for andre cytostatika skal der udvises forsigtighed ved håndtering og tilberedning af Busilvex-opløsningen:

- Det anbefales at anvende beskyttelseshandsker og -tøj.
- Hvis Busilvex eller den fortyndede Busilvex-opløsning kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skal de berørte områder omgående skylles med rigeligt vand.

### Beregning af mængden af Busilvex, der skal fortyndes, og af infusionsvæsken

Busilvex skal fortyndes før brug med enten 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske.

For at sikre, at den endelige koncentration af busulfan er ca. 0,5 mg/ml, skal mængden af infusionsvæske være 10 gange volumen af Busilvex. For eksempel:

Mængden af Busilvex og infusionsvæske til administration beregnes som følger:

Til en patient, der vejer Y kg:

- Mængde Busilvex

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

Y: patientens legemsvægt i kg

D: Busilvex-dosis (se pkt.4.2)

Mængde infusionsvæske:

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

Til tilberedning af den endelige infusionsopløsning tilsættes (A) ml Busilvex til (B) ml infusionsvæske (9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske):

### Fremstilling af infusionsopløsningen

- Busilvex skal tilberedes af sundhedspersonale under anvendelse af steril overførselsmetode. Der anvendes en sprøjte, der ikke er af polycarbonat, isat kanyle:
  - den beregnede mængde Busilvex tages ud af hætteglasset.

- sprøjtens indhold skal overføres til en infusionspose (eller -sprøjte), som allerede indeholder den beregnede mængde af den valgte infusionsvæske. Busilvex tilsættes altid til infusionsvæsken, ikke infusionsvæsken til Busilvex. Busilvex må ikke overføres til en infusionspose, som ikke indeholder 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske.
- Den fortyndede opløsning skal blandes grundigt ved at vende op og ned på posen flere gange.

Efter fortynding: 1 ml infusionsopløsning indeholder 0,5 mg busulfan.

Efter fortynding udgør Busilvex en klar, farveløs opløsning.

#### Vejledning i brug

Før og efter hver infusion gennemskyldes det indlagte kateter og slange med ca. 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske.

Evt. lægemiddelrest i droppet må ikke skylles ind i venen, da hurtig infusion af Busilvex ikke er afprøvet og derfor ikke anbefales.

Hele den ordinerede Busilvex-dosis skal indgives i løbet af 2 eller 3 timer, afhængigt af det konditionerende regime.

Små mængder kan administreres i løbet af 2 timer med anvendelse af elektriske sprøjter. I det tilfælde skal der anvendes infusionsæt med minimal volumen (dvs. 0,3-0,6 ml), som primes med lægemiddelopløsningen, inden den egentlige infusion med Busilvex iværksættes, og derefter skylles med 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske.

Busilvex må ikke infunderes samtidig med en anden intravenøs opløsning.

Der må ikke anvendes infusionskomponenter, der indeholder polycarbonat, sammen med Busilvex. Kun til engangsbrug. Opløsningen skal være klar og uden partikelindhold.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoxiske lægemidler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Caucillous  
81500 Lavaur  
Frankrig

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/254/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. juli 2003

Dato for seneste fornyelse: 8. juli 2008

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere information om Busilvex findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside

<http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL  
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

FAREVA PAU  
FAREVA PAU 1  
Avenue du Béarn -Idron  
F-64320  
Frankrig

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**A. ETIKETTERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE MED BLÅ BOX**

{æske indeholdende 8 hætteglas a 10 ml}

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Busilvex 6 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
busulfan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En ml koncentrat indeholder 6 mg busulfan, hvilket giver 0,5 mg/ml busulfan efter fortynding.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hvert hætteglas indeholder Dimethylacetamid og Macrogol 400

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Multipakning indeholder 8 hætteglas (2 pakninger a 4) a 10 ml  
60 mg pr. hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse (i.v.)  
Skal fortyndes før brug  
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk: Håndter med forsigtighed

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato  
Se indlægssedlen for opbevaringstid for det fortyndede lægemiddel

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/254/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel med begrænset rekvirering.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## 18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLSTE PAKNING UDEN BLUE BOX**

{Æske indeholdende 4 hætteglas a 10 ml}

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Busilvex 6 mg/ml  
busulfan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

60 mg

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL**

Koncentrat  
4 hætteglas a 10 ml. Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse (i.v.)  
Skal fortyndes før brug  
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/254/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

{10 ml type I hætteglas}

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Busilvex 6 mg/ml sterilt koncentrat  
IV

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

60 mg/10 ml

**6. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Busilvex 6 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning busulfan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Busilvex
3. Sådan skal De bruge Busilvex
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Busilvex indeholder den aktive substans busulfan, som hører til en lægemiddelgruppe, der kaldes alkylere midler. Busilvex ødelægger Deres egen knoglemarv før transplantationen.

Til voksne, spædbørn, børn og unge anvendes Busilvex som **behandling før transplantation**.

Til voksne anvendes Busilvex i kombination med cyclophosphamid eller fludarabin.

Til spædbørn, børn og unge anvendes Busilvex i kombination med cyclophosphamid eller melphalan.

De vil få denne medicin som forbehandling, før De skal have foretaget en transplantation med enten knoglemarv eller hæmatopoietiske progenitorceller.

#### 2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Busilvex

##### Brug ikke Busilvex

- hvis De er allergisk over for busulfan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Busilvex (angivet i punkt 6)
- hvis De er gravid eller har mistanke om, at De kan være gravid.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Busilvex er en kraftig cellegift (et cytostatikum), som medfører et voldsomt fald i antallet af blodlegemer. I den anbefalede dosis er det den ønskede virkning. Behandlingen vil derfor finde sted under omhyggelig overvågning. Det er muligt, at anvendelse af Busilvex øger risikoen for at få en anden ondartet sygdom i fremtiden.

De skal oplyse Deres læge:

- om De har lever-, nyre-, hjerte- eller lungeproblemer.
- om De tidligere har haft krampeanfald.
- om De tager andre lægemidler.

**Der kan forekomme tilfælde af blodproppdannelse i de små blodkar efter hæmatopoietisk celletransplantation (HCT), hvis De får højdosis-behandling i kombination med andre lægemidler.**



### **Brug af anden medicin sammen med Busilvex**

Fortæl altid lægen hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Busilvex kan reagere med andre lægemidler.

Der skal iagttages særlig forsigtighed, hvis De anvender itraconazol og metronidazol (anvendes til visse infektioner) eller ketobemidon (anvendes til at behandle smerter) eller deferasirox (et lægemiddel, der anvendes til at fjerne overskydende jern fra kroppen), fordi det kan forøge bivirkningerne.

Anvendelse af paracetamol skal undgås i 72 timer før administration af Busilvex.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De bruger dette lægemiddel. Kvinder skal undgå at blive gravide under behandling med Busilvex og op til 6 måneder efter endt behandling. Kvinder skal stoppe med at amme, inden behandlingen med Busilvex påbegyndes.

Hvis den ene part i et forhold får Busilvex, skal parret anvende sikker prævention.

Det kan være, at det ikke længere er muligt for dig at opnå en graviditet (ufrugtbarhed) efter behandling med busulfan.

Hvis De spekulerer på at få børn, skal De tale med Deres læge før behandlingen. Busilvex kan også give symptomer på overgangsalder, og hos præ-teenagepiger kan det forhindre, at puberteten indtræder.

Mænd, der bliver behandlet med Busilvex, rådes til ikke at få børn under og i op til 6 måneder efter behandlingen.

## **3. Sådan skal De bruge Busilvex**

### **Dosis og indgivelse:**

Dosen af Busilvex beregnes ud fra Deres legemsvægt.

#### Til voksne:

*Busilvex i kombination med cyclophosphamid:*

- Den anbefalede dosis af Busilvex er 0,8 mg/kg .
- Hver infusion varer 2 timer
- Busilvex gives hver 6. time 4 dage i træk forud for transplantationen

*Busilvex i kombination med fludarabin*

- Den anbefalede dosis af Busilvex er 3,2 mg/kg
- Hver infusion varer 3 timer
- Busilvex gives én gang dagligt 2 eller 3 dage i træk forud for transplantationen

#### Til spædbørn, børn og unge (0 til 17 år):

Den anbefalede dosis Busilvex i kombination med cyclophosphamid eller melphalan afhænger af Deres legemsvægt og varierer fra mellem 0,8 og 1,2 mg/kg.

- Hver infusion varer 2 timer.
- Busilvex gives hver 6. time 4 dage i træk forud for transplantationen.

### **Medicin før De får Busilvex:**

Før De får Busilvex, vil De blive behandlet med

- krampestillende lægemidler for at forebygge krampeanfald (phenytoin eller benzodiazepiner) og
- lægemidler mod kvalme for at forebygge opkastning.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### **Alvorlige bivirkninger:**

De alvorligste bivirkninger ved behandlingen med Busilvex eller transplantationen kan omfatte et fald i antallet af blodlegemer i blodcirkulationen (ønsket effekt af lægemidlet for at forberede Dem til transplantationsinfusionen), betændelse, leversygdomme omfattende blokering af en vene i leveren, *graft-versus-host-disease* (hvor donorcellerne angriber organismen) og lungekomplikationer. Lægen vil løbende kontrollere Deres blodstatus og leverenzymen for at opdage og behandle disse bivirkninger.

##### **Andre bivirkninger kan indbefatte:**

##### **Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):**

**Blodet:** nedsættelse af antallet af cirkulerende blodceller (røde og hvide) og blodplader. **Infektioner.**

**Nervesystemet:** søvnløshed, angst, svimmelhed og depression.

**Ernæring:** appetitløshed, tab af blodets indhold af magnesium, calcium, kalium, fosfat og albumin samt stigning i blodsukker.

**Hjertesymptomer:** øgning af hjertefrekvens, stigning eller fald af blodtrykket, vasodilatation (en tilstand, hvor blodkarrene udvides) og blodpropper.

**Åndedrætssymptomer:** kortåndethed, snue (rhinitis), ondt i halsen, hoste, hikke, næseblod, unormale åndedrætslyde.

**Mave-tarmsymptomer:** kvalme, betændelse af mundslimhinden, opkastning, mavesmerter, diarre, forstoppelse, halsbrand, ubehag ved endetarmsåbningen, væske i maven.

**Lever:** forstørret lever, gulsot, blokering af vene i leveren.

**Hud:** udslæt, kløe, hårtab.

**Muskler og knogler:** smerter i ryg, muskler og led.

**Nyrer:** øgning i kreatininudskillelsen, ubehag ved vandladning, nedsættelse af urinmængden og blod i urinen.

**Generelt:** feber, hovedpine, slaphed, kulderystelser, smerter, allergiske reaktioner, væskeansamlinger, generelle smerter eller betændelse ved injektionsstedet, brystsmerter, infektion i slimhinder.

**Undersøgelser:** forhøjede leverenzymen og vægtøgning.

##### **Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):**

**Nervesystemet:** konfusion, sygdomme i nervesystemet.

**Ernæring:** lavt natriumindhold i blodet.

**Hjertesymptomer:** ændringer og abnormaliteter i hjerterytmen, tilbageholdelse af væske eller betændelse omkring hjertet, fald i hjertets arbejde.

**Åndedrættet:** hurtigere åndedræt, åndedrætssvigt, alveolære blødninger, astma, sammenfald af små dele af lungerne, væske omkring lungerne.

**Mavetarmsymptomer:** betændelse af slimhinden i spiserøret, lammelse af tarmen, opkastning af blod.

**Hud:** ændret hudfarve, rødmen, hudafskalning.

**Nyrer:** øgning af kvælstofkomponenter i blodet, moderat nyreinsufficiens, nyresygdom.

##### **Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):**

**Nervesystemet:** delirium, nervøsitet, hallucinationer, agitation, abnorm hjernefunktion, hjerneblødning og krampeanfald.

**Hjertesymptomer:** blodpropper i femoralarterien (pulsåren, der fører blodet til benene og fødderne), ekstra hjerteslag, fald i hjertefrekvensen, diffus udsivning af væske fra kapillærene (de små blodkar).

**Åndedrættet:** fald af ilt i blodet.

**Mavetarmsymptomer:** mave- og/eller tarmløbning.

### **Ukendt hyppighed (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)**

Nedsat funktion af kønskirtlerne.

Sygdomme i øjets linse, herunder uklarhed af øjets linse (grå stær) og sløret syn (hornhinden bliver tyndere).

Symptomer på overgangsalder og ufrugtbarhed hos kvinder.

Byld i hjernen, betændelseslignende tilstand i huden, generaliseret infektion.

Lever sygdomme.

Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet.

Forhøjet urinsyre og urinstof i blodet.

Ufuldstændig udvikling af tænder.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og pakningen efter Exp.

*Uåbnede hætteglas*

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

*Fortyndet opløsning:*

Det er påvist, at den kemiske og fysiske holdbarhed er 8 timer (inklusive infusionstid) efter fortynding med 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske eller med 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske, hvis opbevaring sker ved 20 °C ± 5 °C. Holdbarheden er 12 timer efter fortynding, hvis opbevaring sker ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af 3 timers opbevaring ved 20 °C ± 5 °C (inklusive infusionstid).

Må ikke nedfryses.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Busilvex indeholder:**

- Aktivt stof: Busulfan. En ml koncentrat indeholder 6 mg busulfan (60 mg i et hætteglas). Efter fortynding: En ml opløsning indeholder cirka 0,5 mg busulfan.
- Øvrige indholdsstoffer: Dimethylacetamid og macrogol 400.

### **Udseende og pakningsstørrelser:**

Busilvex består af et koncentrat til infusionsopløsning og leveres i farveløse hætteglas. Et hætteglas indeholder 60 mg busulfan.

Busilvex fås i multipakninger med 2 pakninger, der hver indeholder 4 hætteglas.

Efter fortynding er Busilvex en klar, farveløs opløsning.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frankrig

**Fremstiller:**

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du béarn

F-64320 Idron

Frankrig

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

**Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om Busilvex på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

--

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale.

**VEJLEDNING I TILBEREDNING**

**Busilvex 6 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

Busulfan

Læs denne vejledning før tilberedning og indgift af Busilvex.

**1. PAKNING**

Busilvex leveres som klar, farveløs opløsning i 10 ml klart hætteglas af type I-glas. Busilvex skal fortyndes før indgift.

**2. ANBEFALET FREMGANGSMÅDE FOR SIKKER HÅNDTERING**

Der bør fastlægges procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytotoxiske lægemidler.

Alle procedurer for overførsel kræver nøje overholdelse af aseptiske forhold, idet overførsel fortrinsvis skal udføres i en vertikal LAF-bænk.

Som for andre cytostatika skal der udvises forsigtighed ved håndtering og tilberedning af Busilvex-opløsningen:

- Det anbefales at anvende beskyttelseshandsker og -tøj.
- Hvis Busilvex eller den fortyndede Busilvex-opløsning kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skal de berørte områder omgående skylles med rigeligt vand.

### Beregning af mængden af Busilvex, der skal fortyndes, og af infusionsvæsken

Busilvex skal fortyndes før brug med enten 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske.

For at sikre, at den endelige koncentration af busulfan er ca. 0,5 mg/ml, skal mængden af infusionsvæske være 10 gange volumen af Busilvex. For eksempel:

Mængden af Busilvex og infusionsvæske til administration beregnes som følger:  
til en patient, der vejer Y kg:

- Mængde Busilvex

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

Y: patientens legemsvægt i kg

D: Busilvex-dosis (se produktresuméet, pkt. 4.2)

- Mængde infusionsvæske:

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

Til tilberedning af den endelige infusionsopløsning tilsættes (A) ml Busilvex til (B) ml infusionsvæske (9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske):

### Fremstilling af infusionsopløsningen

Busilvex skal tilberedes af sundhedspersonale under anvendelse af steril overførelsesmetode.

- Der anvendes en sprøjte, der ikke er af polycarbonat, og med isat kanyle:
  - den beregnede mængde Busilvex skal tages ud af hætteglasset.
  - sprøjtens indhold skal overføres til en infusionspose (eller -sprøjte), som allerede indeholder den beregnede mængde af den valgte infusionsvæske. Busilvex skal altid tilsættes til infusionsvæsken, ikke infusionsvæsken til Busilvex. Busilvex må ikke overføres til en infusionspose, som ikke indeholder 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske.
- Den fortyndede opløsning blandes grundigt ved at vende op og ned på posen flere gange.

Efter fortynding: 1 ml infusionsopløsning indeholder 0,5 mg busulfan.

Efter fortynding udgør Busilvex en klar, farveløs opløsning.

### Vejledning i brug

Før og efter hver infusion gennemskylles den indlagte kateterslange med ca. 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske.

Evt. lægemiddelrest i droppet må ikke skylles ind i venen, da hurtig infusion af Busilvex ikke er afprøvet, og derfor ikke anbefales.

Hele den ordinerede dosis Busilvex skal indgives i løbet af 2 eller 3 timer, afhængigt af det konditionerende regime.

Små mængder kan administreres i løbet af 2 timer med anvendelse af elektriske sprøjter. I det tilfælde skal der anvendes infusionsæt med minimal volumen (dvs. 0,3-0,6 ml), som primes med lægemiddelopløsningen, inden den egentlige infusion med Busilvex iværksættes, og derefter skylles med 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske.

Busilvex må ikke infunderes samtidig med anden intravenøs opløsning.

På grund af uforlidelighed må der ikke anvendes infusionskomponenter, der indeholder polycarbonat, sammen med Busilvex.

Kun til engangsbrug. Opløsningen skal være klar og uden partikelindhold.

Opbevaringsforhold

*Uåbnede hætteglas:*

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

*Fortyndet opløsning:*

Kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding i glucose 5 % eller natriumchlorid 9 mg / ml (0,9 %) injektionsvæske er påvist i 8 timer (inklusive infusionstid) efter fortynding, når det opbevares ved 20 °C ± 5 °C, og 12 timer efter fortynding, når det opbevares ved 2 °C-8 °C efterfulgt af 3 timer ved 20 °C ± 5 °C (inklusive infusionstid).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortyndede opløsning anvendes straks.

### **3 PROCEDURE FOR KORREKT BORTSKAFFELSE**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoxiske lægemidler.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret