

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Busilvex 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 6 mg busulfaania (60 mg/10 ml).
Laimennuksen jälkeen: 1 ml liuosta sisältää 0,5 mg busulfaania
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).
Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Busilvex ennen syklofosfamidia (BuCy2) on tarkoitettu valmisteluhoidoksi ennen tavallista verta muodostavien kantasolujen siirtämistä aikuisille potilaille, kun yhdistelmää pidetään parhaana käytettävissä olevana vaihtoehtona.

Busilvex fludarabiinin jälkeen (FB) on tarkoitettu valmisteluhoidoksi ennen verta muodostavien kantasolujen siirtoa aikuispotilaille, joille kevytesihoito soveltuu.

Busilvex ennen syklofosfamidia (BuCy4) tai ennen melfalaania (BuMel) on tarkoitettu valmisteluhoidoksi ennen tavanomaista verta muodostavien kantasolujen siirtämistä lapsipotilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Busilvex on annettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta ennen verta muodostavien kantasolujen siirtämistä annettavasta valmisteluhoidosta.

Busilvex annetaan ennen verta muodostavien kantasolujen siirtoa (HTPC).

Annostus

Busilvex yhdistelmähoitona syklofosfamidin tai melfalaanin kanssa

Aikuiset

Suosittelava annos ja antotapa on:

- 0,8 mg/kg (kehon paino) busulfaania kahden tunnin infuusiona kuuden tunnin välein 4 perättäisenä päivänä, kaikkiaan 16 annosta,
- jonka jälkeen potilaalle annetaan 60 mg/kg/vrk syklofosfamidia kahden päivän aikana, aloitettuna vähintään 24 tunnin kuluttua Busilvexin 16. annoksesta (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat (0–17-vuotiaat)

Suosittelvat Busilvex-annokset:

Potilaan paino (kg)	Busilvex-annos (mg/kg)
<9	1,0
9 < 16	1,2
16–23	1,1
> 23–34	0,95
> 34	0,8

tämän jälkeen annetaan:

- 4 sykliä syklofosfamidia (BuCy4), 50 mg/kg (kehon paino), tai
- kerta-annoksena melfalaania (BuMel) 140 mg/m², aloitettuna vähintään 24 tunnin kuluttua Busilvexin 16.annoksesta (ks. kohta 4.5).

Busilvex annetaan kahden tunnin infuusiona 6 tunnin välein 4 perättäisenä päivänä, yhteensä 16 annosta, ennen syklofosfamidi- tai melfalaanihoitoa ja ennen verta muodostavien kantasolujen siirtämistä (HPCT-hoito).

Iäkkäät potilaat

Yli 50-vuotiaita potilaita (n = 23) hoidettiin onnistuneesti Busilvexilla ilman annosmuutoksia. Busilvexin käytön turvallisuudesta yli 60-vuotiaiden potilaiden hoidossa on kuitenkin rajallisesti tietoa. Iäkkäiden potilaiden hoidossa on käytettävä samansuuruisia annoksia (ks. kohta 5.2) kuin aikuisten (alle 50-vuotiaiden) hoidossa.

Busilvex yhdistelmähoitona fludarabiinin kanssa (FB)

Aikuiset

Suositusannos ja -antoaikataulu:

- fludarabiini annetaan tunnin pituisena infuusiona kerran vuorokaudessa annoksella 30 mg/m² 5 peräkkäisenä vuorokautena tai annoksella 40 mg/m² 4 peräkkäisenä vuorokautena.
- Busilvex-annos on 3,2 mg/kg, ja se annetaan kerran vuorokaudessa 3 tunnin pituisena infuusiona heti fludarabiinin jälkeen 2 tai 3 peräkkäisenä vuorokautena.

Pediatriset potilaat (0–17-vuotiaat)

FB-hoidon tehoa ja turvallisuutta pediatrisilla potilailla ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat

FB-hoitoa ei ole tutkittu spesifisesti iäkkäillä potilailla. FB-esihoitoa on kuitenkin julkaisujen perusteella saanut yli 500 ≥ 55-vuotiaasta potilasta, ja tehon tulokset olivat samaa luokkaa kuin nuoremmilla potilailla. Annoksen muuttamista ei pidetty tarpeellisena.

Lihavat potilaat

Aikuiset

Lihaville potilaille voidaan harkita annettavaksi annoksia korjatusta ihannepainosta laskettuna.

Ihannepaino lasketaan seuraavasti:

Ihannepaino, miehet (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{pituus sentteinä} - 152)$;

ihannepaino, naiset (kg) = $45 + 0,91 \times (\text{pituus sentteinä} - 152)$.

Korjattu ihannepaino lasketaan seuraavasti:

Korjattu ihannepaino = ihannepaino + $0,25 \times (\text{potilaan paino} - \text{ihannepaino})$.

Pediatriset potilaat

Lääkevalmistetta ei suositella lihaville lapsille ja nuorille, joiden painoindeksi eli paino (kg)/pituus(m²) on >30 kg/m² kunnes lisätietoja on saatavissa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole tehty tutkimuksia, mutta koska busulfaani erittyy virtsaan kohtalaisesti, annoksen muuttamista ei suositella näillä potilailla. Varovaisuutta kuitenkin suositellaan (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Busilvexin ja busulfaanin käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole tehty tutkimuksia. Varovaisuutta kuitenkin suositellaan, varsinkin vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia hoidettaessa (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Busilvex on laimennettava ennen antamista. Lopulliseksi pitoisuudeksi on pyrittävä saamaan noin 0,5 mg/ml busulfaania. Busilvex on annettava i.v.-infusiona keskuslaskimokatetrilla.

Valmisteen laimentaminen ennen antamista, ks. kohta 6.6.

Busilvexia ei saa antaa nopeana i.v.-boluksena tai perifeerisenä injektiona.

Kaikille potilaille on annettava esilääkityksenä kouristuslääkkeitä, jotta estettäisiin suuriannoksen busulfaanihoidon yhteydessä raportoidut kouristukset.

Kouristuslääkkeitä suositellaan annettavaksi alkaen 12 tunnista ennen Busilvex-annostelua ja jatkuen 24 tuntiin asti viimeisen Busilvex-annoksen jälkeen.

Aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa potilaat saivat profylaktisesti joko fenytoiinia tai bentsodiatsepiineja estämään kouristuksia. (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Oksentelua hillitseviä lääkkeitä on annettava ennen ensimmäisen Busilvex-annoksen antamista, ja niiden antamista on jatkettava säännöllisesti paikallisen käytännön mukaan hoidon aikana.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Busilvex-hoito aiheuttaa suosituksenmukaista annostusta ja antotapaa käytettäessä voimakkaan myelosuppression kaikilla potilailla. Potilaalle voi kehittyä vaikea granulosytopenia, trombositopenia, anemia tai jokin niiden yhdistelmä. Veriarvoja kuten valkosolujen erittelylaskentaa ja trombosityyttiarvoja on seurattava tiheästi hoidon aikana ja toipumiseen asti.

Profylaktista tai empiristä infektiolääkkeiden (bakteeri-, sieni-, virus-) käyttöä on harkittava infektioiden estämiseksi ja hoitamiseksi neutropeniavaiheen aikana. Trombosityytien ja punasolujen määrää on ylläpidettävä, ja kasvutekijää, (esim. G-CSF, granulosyyttiryhmiä stimuloiva kasvutekijä) on annettava tarpeen mukaan.

Aikuisilla absoluuttinen neutrofiilimäärä $< 0,5 \times 10^9/l$ ilmeni kaikilla potilailla, mediaani 4 vuorokautta siirrosta, ja arvot korjaantuivat autologisen siirron jälkeen 10 vuorokauden (mediaani) ja allogeenisen siirron jälkeen 13 vuorokauden (mediaani) kuluttua (neutropenia-ajan mediaani oli vastaavasti 6 ja 9 vuorokautta). Trombositopeniaa ($< 25 \times 10^9/l$ tai verihütalesiirtoa vaativa) ilmeni 5-6 vuorokauden (mediaani) kuluttua 98 %:lla potilaista. Anemiaa (hemoglobiini $< 8,0$ g/dl) ilmeni 69 %:lla potilaista.

Pediatriisista potilaista kaikilla ilmeni absoluuttisia neutrofiilimääriä $< 0,5 \times 10^9/l$, mediaani 3 vuorokautta siirrosta, ja arvot säilyivät autologisen siirron yhteydessä 5 vuorokautta ja allogeenisen siirron yhteydessä 18,5 vuorokautta. Lapsipotilaista kaikilla ilmeni myös trombositopeniaa ($< 25 \times 10^9/l$ tai verihütalesiirtoa vaativa). Anemiaa (hemoglobiini $< 8,0$ g/dl) ilmeni 100 %:lla potilaista.

Alle 9 kg painavien lasten kohdalla tapauskohtainen lääkityksen seuranta voi olla aiheellista, etenkin erittäin nuorilla lapsilla ja vastasyntyneillä (ks. kohta 5.2).

Fanconi-anemiasolut ovat yliherkkiä ristilinkitysaineille. Busulfaanin käytöstä on vähän kokemusta valmisteluhoidon osana ennen HSCT:tä lapsilla, joilla on Fanconi-anemia. Tästä syystä Busilvexia on käytettävä varoen tällaisilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Busilvexin ja busulfaanin käyttöä ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla. Koska busulfaani metaboloituu lähinnä maksassa, lääkettä on annettava varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, varsinkin jos se on vaikea. Näitä potilaita hoidettaessa on syytä seurata seerumin transaminaasia, alkanista fosfataasia ja bilirubiinia säännöllisesti 28 päivää siirron jälkeen, jotta hepatotoksisuus havaittaisiin mahdollisimman aikaisin.

Maksan laskimotukos on yleinen Busilvex-hoidon komplikaatio. Riski voi olla suurempi potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin sädehoitoa, vähintään kolme hoitokertoa kemoterapiaa tai aikaisemmin kantasolujen siirron (ks. kohta 4.8).

Parasetamolia on annettava varoen (alle 72 tuntia) ennen Busilvex-hoitoa tai samanaikaisesti, koska busulfaanin metabolia voi heikentää (ks. kohta 4.5).

Kliinisissä tutkimuksissa ei Busilvexia saaneilla potilailla ole ilmennyt sydämen tamponaatiota tai muuta spesifisesti Busilvexiin liittyvää sydäntoksisuutta. Busilvexia saavien potilaiden sydämen toimintaa on kuitenkin syytä seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.8).

Busilvex-tutkimuksessa raportoitiin akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, jota seurasi hengitysvajaus interstitiaaliseen keuhkofibroosiin liittyneenä, yhdellä potilaalla, joka kuoli, joskaan selvää syy-yhteyttä ei todettu. Lisäksi busulfaani voi aiheuttaa keuhkotoksisuutta, joka voi olla additiivinen vaikutus muiden sytotoksisten aineiden vaikutukseen. Siksi tähän keuhkoihin liittyvään ongelmaan on kiinnitettävä huomiota hoidettaessa sellaisia potilaita, jotka ovat aikaisemmin saaneet sädehoitoa välikarsinaan tai keuhkoihin (ks. kohta 4.8).

Busilvex-hoidon aikana on syytä seurata ajoittain potilaan munuaisten toimintaa (ks. kohta 4.8).

Suuriannoksen busulfaanin hoidon yhteydessä on raportoitu kouristuksia. Suositeltuja Busilvex-annoksia on annettava erityisen varovasti potilaille, joilla on aikaisemmin ollut kouristuksia. Näille potilaille on annettava asianmukainen antikongvulsanttiprofylaksi. Aikuisilla ja lapsilla tehdyissä tutkimuksissa kaikki Busilvexia koskevat tiedot on saatu käytettäessä samanaikaisesti fenytoiinia tai bentsodiatsepiineja estämään kouristuksia. Näiden antikongvulsanttien vaikutusta busulfaanin farmakokinetiikkaan on selvitetty II vaiheen tutkimuksessa (ks. kohta 4.5).

Potilaalle on kerrottava toisen maligniteetin suurentuneesta riskistä. Ihmisellä tehtyjen tutkimusten perusteella kansainvälinen syövätutkimuslaitos IARC (International Agency for Research on Cancer) on luokitellut busulfaanin ihmiselle karsinogeeniseksi aineeksi. WHO on katsonut, että busulfaanialtistuksen ja syövän välillä on syy-yhteys. Busulfaanilla hoidetuilla leukemiapotilailla on ilmennyt useanlaisia solumuutoksia ja joillakin karsinomia. Busulfaanin katsotaan olevan leukemogeeninen.

Hedelmällisyys

Busulfaani voi heikentää hedelmällisyyttä. Siksi Busilvexia saavien miesten ei pidä siittää lasta hoidon aikana eikä kuuteen kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen, ja heidän on syytä pyytää neuvoa siittiöiden pakastesäilytyksestä ennen hoitoa, koska Busilvex saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden. Premenopausaalilla naisilla ilmenee yleisesti munasarjojen toiminnan heikkenemistä, vaihdevuosisoireita ja amenorreaa. Yhdellä esimurrosikäisellä tytöllä puberteetin alkaminen estyi munasarjojen toiminnan heikkenemisen takia. Miespotilailla on raportoitu impotenssia, hedelmättömyyttä, atsoospermiaa ja kivesten

atrofiaa. DMA-laimennusaine (dimetyyliasetamidi) voi myös heikentää hedelmällisyyttä. DMA heikentää uros- ja naarasjyrsijöiden hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Verta muodostavien kantasolujen siirron jälkeen on ilmoitettu tromboottista mikroangiopatiaa potilailla, joille on annettu suuriannoksista esihoidona busulfaanin ja jonkin muun esihoidolääkkeen yhdistelmää. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Laskimonsisäisesti annetun busulfaanin ja itrakonatsolin tai metronidatsolin välisestä yhteisvaikutuksesta ei ole tehty nimenomaisia kliinisiä tutkimuksia. Aikuisilla suoritettujen, julkaistujen tutkimusten mukaan itrakonatsolin antaminen suuriannoksista busulfaanihoitoa saaville potilaille voi hidastaa busulfaanin puhdistumaa. Julkaistuissa tapauskertomuksissa on myös kuvattu plasman busulfaanipitoisuuksien suurenemista metronidatsolin annon jälkeen. Jos potilas saa samanaikaisesti busulfaania ja itrakonatsolia tai metronidatsolia, hänen vointiaan on seurattava tarkoin busulfaanin toksisuuden merkkien varalta. Yhteisvaikutuksia ei todettu, kun busulfaania käytettiin yhdessä flukonatsolin (sienilääke) kanssa. Aikuisilla suoritettujen, julkaistujen tutkimusten mukaan ketobemidonin (analgeetti) käyttöön voi liittyä suuria busulfaanipitoisuuksia plasmassa. Näiden lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä on siksi oltava erityisen varovainen.

BuCy2-hoidosta aikuisilla on raportoitu, että viimeisen oraalisen busulfaaniannoksen ja ensimmäisen syklofosfamidiannoksen välinen aika voi vaikuttaa toksisuuksien ilmenemiseen. Maksan laskimotukoksia ja muita annoksesta riippuvia haittoja on todettu vähemmän potilailla, jolla viimeisen oraalisen busulfaaniannoksen ja ensimmäisen syklofosfamidiannoksen välinen aika on ollut yli 24 tuntia.

Busulfaanilla ja fludarabiinilla ei ole yhteistä metaboliareittiä. Julkaistuissa tutkimuksissa ei ole ilmoitettu lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia laskimoon annettavan busulfaanin ja fludarabiinin välillä käytettäessä FB-yhdistelmähoitoa aikuisilla.

BuMel-hoidosta pediatriassa potilailla on raportoitu, että melfalaanin antaminen alle 24 tunnin kuluessa viimeisen oraalisen busulfaaniannoksen jälkeen voi vaikuttaa toksisten vaikutusten ilmenemiseen.

Parasetamolien on ilmoitettu pienentävän glutationin pitoisuuksia veressä ja kudoksissa, ja parasetamoli voi siksi hidastaa busulfaanin puhdistumaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Laskimonsisäisesti annettua busulfaania koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin kouristusten ehkäisemiseen joko fenytoiinia tai bentsodiatsepiineja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Suuriannoksista oraalista busulfaania saaneilla potilailla systeemisesti annetun fenytoiinin samanaikainen antamisen on raportoitu nopeuttaneen busulfaanin puhdistumaa glutationi-S-transferaasin induktion takia. Sitä vastoin yhteisvaikutuksia ei ole ilmoitettu, kun suuriannoksista busulfaanihoitoa saaneille potilaille on annettu kouristusten ehkäisemiseen jotakin bentsodiatsepiinia, kuten diatsepaamia, klonatsepaamia tai loratsepaamia.

Busilvexin aineistossa ei ole näyttöä fenytoiinin aiheuttamasta induktiovaikutuksesta. II vaiheen kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin kouristuksia estävän lääkityksen vaikutusta laskimoon annetun busulfaanin farmakokinetiikkaan. Tässä tutkimuksessa 24 aikuispotilasta sai antikonvulsanttina klonatsepaamia (0,025-0,03 mg/kg/vrk i.v. jatkuvana infuusiona), ja näiden potilaiden farmakokinetiikkaa verrattiin aikaisemmin fenytoiinilla hoidettujen potilaiden tietoihin. Aineiston populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu eroa laskimoon annetun busulfaanin puhdistumassa fenytoiinilla ja klonatsepaamilla hoidettujen välillä, ja samanlainen busulfaanialtistus saavutettiin riippumatta kouristusten estoon käytetystä lääkityksestä.

Kun busulfaanihoitoa saaneille potilaille on samanaikaisesti annettu 5HT₃-antiemeettinä kuten ondansetronia tai granisetronia, ei ole todettu yhteisvaikutuksia.

Busulfaanialtistuksen lisääntymistä on todettu busulfaanin ja deferasiroksin samanaikaisen annon yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismeja ei ole täysin selvitetty. Plasman busulfaanipitoisuuksien säännöllistä seurainta suositellaan, ja busulfaaniannosta on tarpeen mukaan säädettävä potilailla, joita hoidetaan tai on äskettäin hoidettu deferasiroksilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Verta muodostavien kantasolujen siirto on vasta-aiheinen raskauden aikana, ja siksi myös Busilvex on vasta-aiheinen raskauden aikana. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (alkio- ja sikiökuolleisuutta ja epämuodostumia) (ks. kohta 5.3).

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja busulfaanin tai DMA:n käytöstä raskaana oleville naisille. Muutamissa tapauksissa on raportoitu synnyttäviä epämuodostumia pieniannoksisen oraalisen busulfaanin hoidon yhteydessä, mutta ei välttämättä vaikuttavan aineen takia, ja altistukseen viimeisellä raskauskolmanneksella voi liittyä sikiön kasvun hidastumista.

Naiset, jotka voivat saada lapsia

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vielä 6 kk ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö busulfaani ja DMA ihmisen rintamaitoon. Koska busulfaanilla on ihmis- ja eläintutkimusten perusteella tuumorigeenista potentiaalia, rintaruokinta on lopetettava busulfaanin hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Busulfan ja DMA saattavat heikentää miehen ja naisen hedelmällisyyttä. Siksi miespotilaille neuvotaan, ettei hoidon aikana eikä 6 kk aikana sen jälkeen pidä siittää lasta, ja potilaan on tutustuttava siittiöiden pakastamismahdollisuuksiin ennen hoidon aloittamista, koska hedelmättömyys saattaa olla pysyvä (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Busilvex yhdistelmähoidon syklfosfamidin tai melfalaanin kanssa

Aikuiset

Haittavaikutustiedot ovat peräisin kahdesta Busilvexia koskevasta kliinisestä tutkimuksesta (n=103). Vakavia vereen, maksaan ja hengityselimiin kohdistuvia haittavaikutuksia pidettiin odotettavissa olevina valmisteluhoito- ja siirron vaikutuksina. Näitä olivat infektiot ja käänteishyljintä, jotka olivat suurimmat sairastavuuden ja kuolleisuuden aiheuttajat etenkin allogeenisessä verta muodostavien kantasolujen siirrosta, vaikka syy-yhteys ei ollutkaan suora.

Veri ja imukudos:

Myelosuppressio ja immunosuppressio olivat valmisteluhoito- ja siirron haluttuja vaikutuksia. Tämän vuoksi kaikilla potilailla ilmeni voimakasta sytopeniaa: leukopeniaa 96 %:lla, trombositopeniaa 94 %:lla ja anemiaa 88 %:lla potilaista. Neutropenian alkamiseen kuluneen ajan mediaani oli 4 vrk sekä autologisissa että allogeenisissä siirroissa. Neutropenian kestoajan mediaani oli 6 vrk autologisissa siirroissa ja 9 vrk allogeenisissä siirroissa.

Immuunijärjestelmä:

Akuuttia käänteishyljintää (a-GVHD) koskevia tietoja saatiin OMC-BUS-4-tutkimuksesta (allogeeniset siirrot) (n=61). Yhteensä 11 potilaalla (18 %) ilmeni akuuttia käänteishyljintää (a-GVHD). Akuutin käänteishyljinnän (a-GVHD) vaikeusaste oli I–II 13 %:lla potilaista (8/61) ja III–IV 5 %:lla potilaista (3/61). Akuutti käänteishyljintä (GVHD) luokiteltiin vakavaksi 3 potilaalla. Krooninen käänteishyljintä (c-GVHD) raportoitiin, jos se oli vakavaa tai johti kuolemaan, ja se ilmoitettiin kuolinsyyksi 3 potilaalla.

Infektiot:

39 %:lla potilaista (40/103) oli yksi tai useampi infektiojakso, joista 83 % (33/40) luokiteltiin lieväksi tai keskivaikeaksi. Keuhkokuume oli fataali 1 %:lla (1/103) ja henkeä uhkaava 3 %:lla potilaista. Muita vakavia infektioita oli 3 %:lla potilaista. Kuumetta raportoitiin 87 %:lla potilaista, ja sitä pidettiin lievänä/keskivaikeana 84 %:lla ja vaikeana 3 %:lla. 47 %:lla potilaista oli vilunväristyksiä, jotka olivat lieviä/keskivaikeita 46 %:lla ja vaikeita 1 %:lla.

Maksa ja sappi:

15 %:iin vakavista haittavaikutuksista liittyi maksatoksisuutta. Maksan laskimotukos (VOD) on tunnettu mahdollinen valmisteluhoidon komplikaatio siirron jälkeen. Kuudelle 103 potilaasta (6 %) kehittyi VOD. VOD:n esiintyvyys oli 8,2 % (5/61) allogeenisissa siirroissa (fataali 2 tapauksessa) ja 2,5 % (1/42) autologisissa siirroissa. Myös suurentuneita bilirubiiniarvoja (n = 3) ja ASAT-arvoja (n = 1) todettiin. Kahdella edellä mainituista neljästä potilaasta, jolla oli seeruminäytteiden perusteella vakavaa hepatotoksisuutta, todettiin myös VOD.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Busilvex-tutkimuksissa yhdessä kuolemaan johtaneessa tapauksessa potilaalle kehittyi äkillinen hengitysvajausoireyhtymä ja sitä seurannut hengitysvajaus, johon liittyi interstitiaalista keuhkofibroosia.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutustiedot ovat peräisin lapsipotilailla tehdystä kliinisestä tutkimuksesta (n=55). Vakavia maksaan ja hengityselimiin kohdistuvia haittavaikutuksia pidettiin odotettavissa olevina valmisteluhoidon ja siirron vaikutuksina.

Immuunijärjestelmä:

Akuuttia käänteishyljintää (a-GVHD) koskevia tietoja kerättiin allogeenisien siirron yhteydessä (n=28). Yhteensä 14 potilaalla (50 %) ilmeni akuuttia käänteishyljintää (a-GVHD). Potilaista 46,4 %:lla (13/28) akuutin käänteishyljinnän (a-GVHD) vaikeusaste oli I–II ja 3,6 %:lla (1/28) aste oli III–IV. Krooninen käänteishyljintä raportoitiin vain niissä tapauksissa, joissa se aiheutti kuoleman: yksi potilas kuoli 13 kuukautta siirron jälkeen.

Infektiot:

Infektioita (dokumentoitu tai ei-dokumentoitu kuumeinen neutropenia) ilmeni 89 %:lla potilaista (49/55). Lievää/keskivaikeaa kuumetta raportoitiin 76 %:lla potilaista.

Maksa ja sappi:

Asteen 3 suurentuneita transaminaasiarvoja raportoitiin 24 %:lla potilaista. Maksan laskimotukos (VOD) raportoitiin 15 %:lla potilaista (4/27) autologisen siirron yhteydessä ja 7 %:lla (2/28) allogeenisien siirron yhteydessä. Todetut VOD:t eivät johtaneet kuolemaan eivätkä olleet vakavia ja potilaat toipuivat niistä kaikissa tapauksissa.

Busilvex yhdistelmähoitona fludarabiinin kanssa (FB)

Aikuiset

Busilvexin ja fludarabiinin yhdistelmähoidon (FB) turvallisuusprofiilia on tutkittu kliinisistä tutkimuksista julkaistuihin tietoihin perustuvassa kevytesihoitoa koskevassa haittatapahtumakatsauksessa. Näissä tutkimuksissa yhteensä 1 574 potilasta sai FB-kevytesihoitoa ennen verta muodostavien kantasolujen siirtoa.

Luuydin- ja immunosuppressio olivat esihoidon haluttuja hoitovaikutuksia, eikä niitä siis pidetty haittavaikutuksina.

Infektiot:

Infektioiden esiintyminen ja opportunisti-infektioiden uudelleenaktivoituminen heijastaa lähinnä esihoidon saavan potilaan immuunijärjestelmän tilaa.

Yleisimmät infektiot haittavaikutukset olivat: sytomegalovirusinfektion (CMV) uudelleenaktivoituminen [vaihteluväli: 30,7–80,0 %], Epstein–Barr-virusinfektion (EBV) uudelleenaktivoituminen [vaihteluväli: 2,3–61 %], bakteeri-infektiot [vaihteluväli: 32,0–38,9 %] ja virusinfektiot [vaihteluväli: 1,3–17,2 %].

Ruoansulatuselimistö:

Pahoinvointia ja oksentelua esiintyi enimmillään 59,1 % ja stomatiittia enimmillään 11 %.

Munuaiset ja virtsatiet:

On arveltu, että fludarabiinia sisältäviin esihoidon ohjelmiin liittyy suurentunut siirron jälkeisten opportunisti-infektioiden ilmaantuvuus fludarabiinin immunosuppressanttivaikutuksen vuoksi. Myöhäinen hemorraginen kystiitti, joka kehittyy 2 viikon kuluttua siirron jälkeen, liittyy todennäköisesti virusinfektioon tai sen uudelleenaktivoitumiseen. Hemorragista kystiittia, myös virusinfektion indusoimaa, ilmoitettiin vaihteluvälillä 16–18,1 %.

Maksa ja sappi:

Veno-okklusiivista maksasairautta ilmoitettiin vaihteluvälillä 3,9–15,4 %.

Myös hoitoon liittyvää / relapsiin liittymätöntä kuolleisuutta (ilmoituksia on kerätty, kunnes siirrosta on kulunut +100 vrk) on arvioitu kliinisistä tutkimuksista julkaistujen tietojen katsauksessa. Näihin lukuihin laskettiin mukaan kuolemantapaukset, joiden voitiin katsoa liittyneen sekundaarisiin haittavaikutuksiin verta muodostavien kantasolujen siirron jälkeen ja jotka eivät liittyneet pahanlaatuisen hematologisen perussairauden relapsiin/etenemiseen.

Hoitoon liittyvän /relapsiin liittymättömän kuolleisuuden yleisimmät ilmoitettuja syitä olivat infektio/sepsis, käänneishyljintä, keuhkosairaudet ja eri elinten vajaatoiminta.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Markkinoilletulon jälkeen ilmoitettuja haittavaikutuksia on ilmoitettu taulukoissa kohdassa ”tuntematon”.

Busilvex yhdistelmähoitona syklofosfamidin tai melfalaanin kanssa

Useammin kuin yksittäistapauksena sekä aikuisilla että pediatriassa potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden perusteella. Haittatapahtumat on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Nuha Nielutulehdus			
Veri ja imukudos	Neutropenia Trombosytopenia Kuumeinen neutropenia Anemia Pansytopenia			
Immuunijärjestelmä	Allergiset reaktiot			
Umpieritys				Hypogonadismi **

Aineenvaihdunta ja ravitus	Ruokahaluttomuus Hyperglykemia Hypokalsemia Hypokalemia Hypomagnesemia Hypofosfatemia	Hyponatremia		
Psyykkiset häiriöt	Ahdistus Masennus Unettomuus	Sekavuus	Delirium Hermostuneisuus Hallusinaatiot Kiihtymys	
Hermosto	Päänsärky Huimaus		Kouristuskohtaus Enkefalopatia Aivoverenvuoto	
Silmät				Kaihi Kornean oheneminen Mykiön häiriöt ***
Sydän	Takykardia	Arytmia Eteisvärinä Kardiomegalia Perikardiumin effuusio Perikardiitti	Kammiolisälyönnit Bradykardia	
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine Alhainen verenpaine Tromboosi Verisuonien laajeneminen		Reisivaltimo-tromboosi Hiussuonivuoto-oireyhtymä	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus Nenäverenvuoto Yskä Nikotus	Hyperventilaatio Hengitysvaikeus Keuhkoalveolien verenvuodot Astma Atelektaasi Keuhkopussin effuusio	Hypoksia	Interstitiaalinen keuhkosairaus* *
Ruoansulatuselimistö	Suutulehdus Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatushäiriö Nesteen kertyminen vatsaonteloon Ummetus Anusvaiva	Veren oksentaminen Suolentukkeuma Ruokatorven tulehdus	Ruoansulatuskanavan verenvuoto	Hampaiden hypoplasia**
Maksa ja sappi	Hepatomegalia Keltaisuus	Maksan veno-okklusiivinen sairaus*		

Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma Kutina Hiusten lähtö	Ihon hilseily Eryteema Pigmenttihäiriö		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu Selkäkipu Nivelkipu			
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria Oliguria	Hematuria Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta		
Sukupuolielimet ja rinnat				Ennenaikainen menopaussi Munasarjatoiminnan hiljuminen**
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Heikkouden tunne Vilunväreet Kuume Rintakipu Turvotus Yleinen turvotus Kipu Injektiokohdan kipu tai tulehdus Mukosiitti			
Tutkimukset	Kohonneet transaminaasiarvot Kohonnut bilirubiini Kohonnut GGT Kohonnut alkaalinen fosfataasi Painonnoisuus Epänormaalit hengitysäännet Kohonnut kreatiniini	Lisääntynyt veren ureatyyppi Alentunut ejektiofraktio		

* Maksan veno-okklusiivinen sairaus on yleisempi pediatriisilla potilailla.

** ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen laskimoon annetun busulfaanin yhteydessä

*** ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen oraalisen busulfaanin yhteydessä

Busilvex yhdistelmähoitona fludarabiinin kanssa (FB)

Seuraavassa taulukossa esitettyjen haittavaikutusten ilmaantuvuus on määritelty julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa kevytesihoidolla havaitun suurimman ilmaantuvuuden mukaan niiden tutkimusten osalta, joissa FB-yhdistelmähoitoa saanut populaatio oli selvästi eroteltu, riippumatta busulfaanin antoaikataulusta ja päätetapahtumista. Useammin kuin yksittäistapauksena ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden perusteella.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Tuntematon*
Infektiot	Virusinfektiot CMV-infektion uudelleen- aktivoituminen EBV-infektion uudelleen- aktivoituminen Bakteeri-infektiot	Invasiiviset sieni- infektiot Keuhkoinfektiot	Aivopaise Selluliitti Sepsis
Veri ja imukudos			Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoalbuminemia Elektrolyyttitasapainon häiriöt Hyperglykemia		Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt			Kiihtyneisyys Sekavuus Aistiharhat
Hermosto		Päänsärky Hermoston häiriöt [Muualla luokittele- mattomat]	Aivoverenvuoto Enkefalopatia
Sydän			Eteisvärinä
Verisuonisto		Hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina		Keuhkoverenvuoto	Hengitysvajaus
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Stomatiitti		Ruoansulatuskanavan verenvuoto Hampaiden hypoplasia*
Maksa ja sappi	Veno-okklusiivinen maksasairaus		Ikterus Maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	
Munuaiset ja virtsatie	Hemorraginen kystiitti**	Munuaissairaus	Oliguria
Yleisoreet ja anto- paikassa todettavat haitat	Mukosiitti		Astenia Turvotus Kipu

Tutkimukset	Transaminaasiarvojen suureneminen Bilirubiiniarvon suureneminen AFOS-arvon suureneminen	Kreatiniiniarvojen suureneminen	Veren laktaatti-dehydrogenaasiarvon suureneminen Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen Veren ureapitoisuuden suureneminen GGT-arvojen suureneminen Painon nousu
-------------	---	---------------------------------	---

* Ilmoitettu markkinoilletulon jälkeen

** Myös virusinfektion indusoima hemorraginen kystiitti

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tärkein toksinen vaikutus on voimakas myeloablaatio ja pansytopenia, mutta vaikutuksia voi myös kohdistua keskushermostoon, maksaan, keuhkoihin ja ruuansulatuselimiin.

Busilvexille ei ole muuta tunnettua vastalääkettä kuin verta muodostavien kantasolujen siirto. Jos kantasolusiirtoa ei tehdä, Busilvexin suositusannos aiheuttaa busulfaanin yliannostuksen. Potilaan veriarvoja on seurattava huolellisesti ja tarvittaessa on käytettävä tehokasta tukihoidoa.

Kahdessa raportissa on esitetty, että busulfaani on dialysoitavissa, joten dialyysin käyttöä on harkittava yliannostuksen hoitoon. Koska busulfaani metaboloituu konjugoitumalla glutationin kanssa, voidaan harkita glutationin käyttöä.

On huomattava, että Busilvexin yliannostus lisää myös altistusta DMA:lle. Ihmisellä tärkeimmät toksiset vaikutukset olivat hepatotoksisuus ja keskushermostovaikutukset. Ennen kaikkia vaikeita haittavaikutuksia ilmenee keskushermostomuutoksia. DMA:n yliannostukselle ei tunneta spesifistä vastalääkettä. Yliannostuksen sattuessa olisi käytettävä tavallista tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkyyilisulfonaatit, ATC-koodi: L01AB01

Vaiktusmekanismi

Busulfaani on voimakas sytotoksinen lääkeaine ja kaksitoiminen alkyloiva aine. Vesiliuoksessa metaanisulfonaattiryhmien vapautuminen tuottaa karboniumioneja jotka voivat alkyloida DNA:ta, minkä ajatellaan olevan sytotoksisen vaikutuksen tärkeä biologinen mekanismi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Busilvex yhdistelmähoitona syklofosfamidin kanssa

Aikuiset

Ennen tavanomaista allogeenista ja/tai autologista verta muodostavien kantasolujen siirtoa toteutetun BUCy2-hoidon eli Busilvexin ja syklofosfamidin samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja on saatu kahdesta kliinisestä tutkimuksesta (OMC-BUS-4 ja OMC-BUS-3).

Verisairauspotilailla, joista useimpien sairaus oli edennyt pitkälle, tehtiin kaksi prospektiivista, yksiryhmäistä, avointa, kontrolloimatonta II-vaiheen tutkimusta.

Tutkittuja sairauksia olivat akuutti leukemia ensimmäisen remission jälkeen, ensimmäinen tai myöhempi relapsi, ensimmäinen remissio (suuri riski), tai induktion epäonnistuminen; krooninen myeloinen leukemia kroonisessa tai pitkälle edenneessä vaiheessa; primaarinen hoitoon vastaamaton tai resistentti relapsoitunut Hodgkinin tauti tai non-Hodgkin-lymfooma ja myelodysplastinen oireyhtymä.

Potilaat saivat 0,8 mg/kg busulfaania 6 tunnin välein infuusiona, yhteensä 16 annosta, ja sen jälkeen syklofosfamidia 60 mg/kg kerran vuorokaudessa kaksi päivää (BuCy2-hoitona). Näiden tutkimusten tärkeimmät tehon parametrit olivat myeloablaatio, siirteen itäminen, relapsi ja elossaolo. Kaikki potilaat saivat molemmissa tutkimuksissa kaikki 16 annosta. Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa Busilvexiin liittyvien haittavaikutuksien takia.

Kaikilla potilailla ilmeni voimakas myelosuppressio. Aika yli $0,5 \times 10^9/l$:n absoluuttisen neutrofiiliarvon (ANC) saavuttamiseen oli 13 vrk (vaihteluväli 9-29 vrk) allogeenisissa siirroissa (OMC-BUS 4), ja 10 vrk (vaihteluväli 8-19 vrk) autologisissa siirroissa (OMC-BUS 3). Siirretyt solut itivät kaikilla arviointikelpoisilla potilailla. Primääristä tai sekundaarista siirteen hyljintää ei esiinny. Yli 100 vrk siirron jälkeen todettu kokonaiskuolleisuus oli (8/61) 13 % ja relapsiin liittymätön kuolleisuus (6/61) 10 % allotransplantaatiopotilailla. Autologisiin siirtoihin ei tällä aikavälillä liittynyt yhtään kuolemantapausta.

Pediatriset potilaat

Ennen tavanomaista allogeenista ja/tai autologista verta muodostavien kantasolujen siirtoa toteutettavan BUCy4-hoidon (Busilvexin ja syklofosfamidin yhdistelmähoiton) tai BuMel-hoidon (eli Busilvexin ja melfalaanin yhdistelmähoiton) turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot ovat peräisin kliinisestä F60002 IN 101 G0 -tutkimuksesta.

Tutkimuksessa annostus oli kohdan 4.2 mukaista.

Kaikilla potilailla ilmeni voimakasta myelosuppressiota. Aika yli $0,5 \times 10^9/l$ absoluuttisen neutrofiiliarvon (ANC) saavuttamiseen oli 21 vrk (vaihteluväli 12–47 vrk) allogeenisissa siirroissa ja 11 vrk (vaihteluväli 10–15 vrk) autologisissa siirroissa. Kantasolujen itäminen saavutettiin kaikilla lapsipotilailla. Primääristä tai sekundääristä siirteen hyljintää ei esiinny. Allogeenisissa siirroissa 93 %:lla potilaista ilmeni täydellinen kimerismi. Hoitoon liittyviä kuolemantapauksia ei havaittu siirron jälkeisten 100 vrk aikana eikä ensimmäisen vuoden aikana.

Busilvex yhdistelmähoitona fludarabiinin kanssa (FB)

Aikuiset

Busilvexin teho ja turvallisuus yhdessä fludarabiinin kanssa (FB) ennen allogeenista verta muodostavien kantasolujen siirtoa perustuu kirjallisuuskatsaukseen, jonka 7 julkaistuun tutkimukseen osallistuneilla 731 potilaalla oli myeloinen tai lymfaattinen syöpätauti. Näissä tutkimuksissa busulfaani-infuusio annettiin laskimoon kerran vuorokaudessa neljään infuusiokertaan jaetun vuorokausiannoksen sijaan.

Potilaat saivat esihoitoa, jossa välittömästi fludarabiinin jälkeen annettiin 3,2 mg/kg busulfaania yhtenä vuorokausiannoksena 2 tai 3 peräkkäisenä päivänä. Busulfaanin potilaskohtainen kokonaisannos oli 6,4–9,6 mg/kg.

FB-yhdistelmähoitolla saavutettiin riittävä myeloablaatio. Aplasia vaihteli vaikea-asteisesta ja voimakkaasta lyhyempikestoiseen riippuen esihoito-ohjelman intensiivisyydestä eli busulfaani-infuusiovuorokausien määrästä. Useimmissa tutkimuksissa kantasolujen itäminen oli nopeaa ja täydellistä 80–100 %:lla potilaista.

Useimmissa tutkimuksissa havaittiin täydellinen luovuttajan kimerismi päivän +30 kohdalla 90–100 %:lla potilaista. Pitkäaikaistulosten mukaan teho säilyi, eikä odottamattomia vaikutuksia esiintynyt.

Hiljattain päättyneen prospektiivisen vaiheen II monikeskustutkimuksen tulokset ovat tulleet saataville. Tutkimukseen osallistui 80 potilasta, ikä 18–65 v, joilla oli eri pahanlaatuisia veritauteja ja joille tehtiin allogeeninen verta muodostavien kantasolujen siirto FB-kevytesihoidolla (3 vrk Busilvex-hoitoa. Tässä tutkimuksessa kantasolut itivät kaikilla potilailla yhtä lukuun ottamatta, ja itämiseen kuluneen ajan mediaani oli 15 vrk (vaihteluväli 10–23 vrk) allogeenisen kantasolusiirron jälkeen. Neutrofiiliarvojen korjautumisen kumulatiivinen ilmaantuvuus päivän 28 kohdalla oli 98,8 % (95 % lv 85–99,9 %). Trombosyyttien itämisaajan mediaani oli 9 vrk (vaihteluväli 1–16 vrk) allogeenisen kantasolusiirron jälkeen. 2 vuoden kokonaiselossaolo-osuus oli 61,9 % (95 % lv 51,1–72,7 %). 2 vuoden kohdalla relapsiin liittymättömän kuolleisuuden kumulatiivinen insidenssi oli 11,3 % (95 % lv 5,5–19,3 %), ja allogeenisen kantasolusiirron jälkeisen relapsin tai etenemisen kumulatiivinen insidenssi oli 43,8 % (95 % lv 31,1–55,7 %). Kaplan–Meierin estimaatti tautivapaasta elossaolosta 2 vuoden kohdalla oli 49,9 % (95 % lv 32,6–72,7).

5.2 Farmakokinetiikka

Busilvexin farmakokinetiikkaa on tutkittu. Biotransformaatiota ja eliminaatiota koskevat tiedot perustuvat oraalisesta busulfaanin käyttöön.

Farmakokinetiikka aikuisilla

Imeytyminen

Laskimonsisäisesti annetun busulfaanin farmakokinetiikkaa tutkittiin 124 arviointikelipoisella potilaalla, kun heille oli annettu 2 tunnin laskimoinfuusioina yhteensä 16 annosta neljän päivän aikana. Busulfaaniannos on heti ja täydellisesti elimistön käytettävissä laskimonsisäisesti annetun infuusion jälkeen. Sekä suun kautta 1 mg/kg että laskimoon 0,8 mg/kg busulfaania saaneilla aikuisilla potilailla oli samanlainen verialtistus. 102 potilaalla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä todettiin vain vähäistä potilaiden välistä (CV=21 %) ja potilaskohtaista (CV=12 %) vaihtelevuutta.

Jakautuminen

Terminaalisen jakaantumistilavuuden V_z vaihteluväli oli 0,62–0,85 l/kg.

Busulfaanipitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat samanlaiset kuin plasmassa, vaikka näiden pitoisuuksien antineoplastinen teho ei todennäköisesti ole riittävä.

Palautuva sitoutuminen plasman proteiineihin oli noin 7 % ja pysyvä sitoutuminen, lähinnä albumiiniin, oli noin 32 %.

Biotransformaatio

Busulfaani metaboloituu lähinnä konjugoitumalla glutationin kanssa (spontaanisti ja glutationi-S-transferaasin välittämänä). Glutationikonjugaatti metaboloituu sitten edelleen maksassa hapettumalla. Minkään metaboliitin ei katsota vaikuttavan merkittävästi lääkkeen tehoon tai toksisuuteen.

Eliminaatio

Plasman kokonaispuhdistuma oli 2,25–2,74 ml/min/kg. Terminaalinen puoliintumisaika oli 2,8–3,9 tuntia. Noin 30 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan 48 tunnissa, josta 1 % muuttumattomana busulfaanina. Eliminaatio ulosteeseen on hyvin vähäistä. Pysyvä proteiiniin sitoutuminen voi selittää erittymisen vähyyden. Kauan elimistössä säilyvät metaboliitit voivat myös vaikuttaa tähän.

Lineaarisuus

Laskimonsisäisesti annetun busulfaanin on todettu aiheuttavan annoksesta riippuvan altistuksen 1 mg/kg:n annokseen asti.

Kun valmiste annetaan kerran vuorokaudessa neljän antokerran sijaan, hoitoon liittyy suurempi huippupitoisuus, ei lääkkeen kertymistä ja tauko (jolloin verenkierrossa ei ole havaittavissa busulfaanipitoisuuksia) peräkkäisten antokertojen välissä. Kirjallisuuskatsauksen tutkimusten sisäisten ja tutkimusten välisten farmakokineettisten tietojen vertailu osoitti, että farmakokinetiikan parametrit olivat

muuttumattomat ja annosriippumattomat kaikkia annostuksia ja antoaikatauluja käytettäessä. Vaikuttaa siltä, että suositellun busulfaaniannoksen anto laskimoon joko yhtenä infuusiona (3,2 mg/kg) tai jaettuna 4 infuusioon (0,8 mg/kg) johti samanlaiseen plasma-altistukseen vuorokauden mittaan ja vaihtelu on samaa luokkaa sekä saman potilaan kohdalla että potilaiden välillä. Näin ollen laskimoon annetun busulfaanin AUC-arvon pysyminen terapeuttisella alueella on samankaltaista, ja molemmilla antoaikatauluilla saavutettu osuvuus terapeuttiselle alueelle oli samaa luokkaa.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Busulfaania koskevissa raporteissa on esitetty terapeuttisen AUC-alueen olevan 900 – 1500 µmol/l. min antokertaa kohden (vastaten 3 600–6 000 µmol/l · min vuorokausialtistusta). Laskimoon 0,80 mg/kg annoksilla neljä kertaa vuorokaudessa annettua busulfaania koskevissa kliinisissä tutkimuksissa 90 %:lla potilaista oli AUC alle AUC:n ylärajan (1500 µmol/l.min) ja ainakin 80 % oli aiotulla terapeuttisella alueella (900-1 500 µmol/l.min). Osuvuus terapeuttiselle alueelle on samaa luokkaa laskimoon kerran vuorokaudessa annetun 3,2 mg/kg busulfaaniannoksen jälkeen, jolloin vuorokausialtistus oli 3 600–6 000 µmol/l · min.

Erityiset potilasryhmät

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta laskimonsisäisesti annetun busulfaanin jakautumiseen ei ole tutkittu. Maksan vajaatoiminnan vaikutusta laskimonsisäisesti annetun busulfaanin jakautumiseen ei ole tutkittu. Maksatoksisuuden riski voi kuitenkin olla suurempi tässä potilasryhmässä. Yli 60-vuotiailla potilailla ei käytettävissä olevissa tutkimustiedoissa ole ilmennyt ikävaikutusta laskimonsisäisesti annetun busulfaanin poistumiseen.

Pediatriset potilaat

Puhdistuman jatkuva vaihtelu alueella 2,52 - 3,97 ml/ minuutti/kg on todettu lapsilla, joiden ikä on < 6 kk - 17 vuotta. Terminaalisen puoliintumisajan vaihteluväli oli 2,24 - 2,5 h.

Potilaskohtaisen plasma-altistuksen vaihtelu oli alle 20 % ja potilaiden välisen plasma-altistuksen vaihtelu alle 10 %.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi on tehty 205 lapsella, joiden jakauma painon (3,5-62,5 kg), biologisten ominaisuuksien ja sairauksien (pahan- ja hyvänlaatuisia) suhteen oli riittävä, eli HPCT-hoitoa saavien lasten heterogeenisyys oli hyvin edustettu. Tutkimus osoitti, että ruumiinpaino oli tärkeämpi muuttuja kuin kehon pinta-ala tai ikä busulfaanin farmakokineettisen variaation selittäjänä.

Kohdassa 4.2 kuvatulla lasten suositusannostuksella saavutettiin yli 9 kg painavista lapsista yli 70 %-90 %:lla terapeuttinen ikkuna (900-1500 µmol/l.min). Kuitenkin alle 9 kg painavilla lapsilla oli suurempi vaihtelu, jonka takia 60 %:lla lapsista pitoisuus oli terapeuttisella alueella (900-1500 µmol/l.min). 40 %:lla alle 9 kg painavista lapsista AUC jakaantui tasaisesti toivottujen raja-arvojen ala- ja yläpuolella, eli 20 % < 900 ja 20 % >1500 µmol/l.min, kun oli annettu 1 mg/kg. Näin ollen alle 9 g painavilla lapsilla busulfaanin plasman pitoisuuksien seuranta voi parantaa busulfaanin annoksen tarkentamista, etenkin hyvin nuorilla lapsilla ja vastasyntyneillä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet:

Vaiheen II kokeissa saavutettu onnistunut siirteen toiminta antaa olettaa, että kohde-AUC:t ovat oikeat. VOD ei liittynyt yliaaltistukseen. PK/PD-suhde havaittiin stomatiitin ja AUC:n välillä autologisen siirron saaneilla potilailla ja bilirubiinin nousun ja AUC:eiden välillä yhdistetyssä analyysissä autologisen siirron ja allogeenisen siirron saaneilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Busulfaani on mutageeninen ja klastogeeninen. Sillä on todettu olevan mutageeninen vaikutus *S. typhimurium*-bakteereihin, banaanikärpäsiin (*D. melanogaster*) ja ohraan. Busulfaani on aiheuttanut kromosomivirheitä in vitro (jyrsijöillä ja ihmissoluissa) ja in vivo (jyrsijöillä ja ihmisellä). Oraalista busulfaania saaneilla potilailla on todettu kromosomivirheitä.

Busulfaani kuuluu lääkeaineryhmään, joka on potentiaalisesti karsinogeeninen vaikutusmekanisminsa takia. Ihmistutkimuksista saatujen tietojen perusteella IARC on luokitellut busulfaanin ihmiseen karsinogeenisesti

vaikuttavaksi. WHO on katsonut, että busulfaanialtistuksen ja syövän välillä on syy-yhteys. Eläintutkimuksista saadut tiedot tukevat käsitystä, että busulfaani on potentiaalisesti karsinogeeninen. Laskimoon annettu busulfaani on lisännyt huomattavasti kateenkorvan ja munasarjojen tuumorien ilmaantuvuutta hiirillä.

Busulfaani on teratogeeninen rotilla, hiirillä ja kaneilla aiheuttaen epämuodostumina ja anomaliaina merkittäviä muutoksia tuki- ja liikuntaelimestössä sekä painonnousussa ja kasvussa. Tiineillä rotilla busulfaani on aiheuttanut steriiliyttä sekä uros- että naarassikiöillä kivesten ja munasarjojen sukusolujen puuttumisen takia. Busulfaanin on todettu aiheuttavan steriiliyttä jyrksijöille. Busulfaani on aiheuttanut munasolupuutoksen naarasrotille ja steriiliyttä urosrotille ja –hamsterille.

Toistuva DMA:n antaminen on aiheuttanut maksatoksisuuden merkkejä; ensin seerumin entsyymien arvojen suurentumista ja sitten maksasolujen histopatologisia muutoksia. Suuret annokset voivat aiheuttaa maksanekroosia ja maksavaurioita, joita todetaan yksittäisten suurten annosten jälkeen.

DMA on teratogeeninen rotilla. Organogeneesin aikana annetut 400 mg/kg:n vuorokausiannokset ovat aiheuttaneet huomattavia kehityshäiriöitä, kuten vakavia sydämen ja/tai suurten verisuonten anomaliaita, esim. truncus arteriosus communiksen ja ductus arteriosuksen puuttumisen, keuhkovaltimorungon ja keuhkovaltimoiden koarktaation ja sydämen kammioväliseinien defektejä. Muita usein ilmenneitä anomaliaita ovat kitalakihalkio, anasarca sekä nikamien ja kylkiluiden anomaliat. DMA heikentää uros- ja naarasjyrksijöiden hedelmällisyyttä. Kun hamsterille annettiin subkutaanisena kerta-annoksena 2,2 g/kg 4. tiineyspäivänä, tiineys päättyi kaikilla testatuilla eläimillä. Rotilla DMA:n 450 mg/kg:n vuorokausiannos on aiheuttanut spermatogeneesin häiriön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dimetyyliasetamidi, makrogoli 400.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Yhteensopimattomuuden vuoksi Busilvex-valmisteen käytön yhteydessä ei saa käyttää mitään polykarbonaattia sisältäviä infuusiovälineitä.

6.3 Kesto aika

Injektionpullot: 3 vuotta

Laimennettu liuos:

5 % glukosiliuokseen tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen laimennettu liuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina:

- 8 tuntia (infuusioaika mukaan lukien) laimennuksen jälkeen, kun se säilytetään 20 °C ± 5 °C.
- 12 tuntia laimennuksen jälkeen, kun se säilytetään 2 °C – 8 °C, ja tämän jälkeen 3 tuntia, kun se säilytetään 20 °C ± 5 °C (infuusioaika mukaan lukien).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti laimennuksen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa

ylittää edellä mainittuja olosuhteita, kun laimennus on tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Laimennettu liuos ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, kirkkaassa lasisessa injektiopullossa (tyyppi I), jossa butyylikumikorkki, jonka päällä on purppuranvärinen repäistävä alumiinisuojaus.

Monipakkaus sisältäen 8 (kaksi 4 kappaleen pakkausta) injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Busilvexin valmistaminen

Lääkettä käsitellään, ja se hävitetään syöpälääkevalmisteiden käsittely- ja hävittämisohjeiden mukaan.

Kaikissa siirtotoimenpiteissä on tarkasti noudatettava aseptiikkaa, mieluummin käyttämällä pystysuora lla ilmavirtauksella varustettua laminaarivirtauskaappia.

Kuten muidenkin solumyrkkujen suhteen, Busilvex-liuosta käsiteltäessä ja valmistettaessa on oltava varovainen:

- On suositeltavaa käyttää suojakäsineitä ja suojavaatetusta
- Jos Busilvexia tai laimennettua Busilvex-liuosta joutuu iholle tai limakalvolle, huuhtelee iho tai limakalvo heti perusteellisesti vedellä.

Laimennettavan Busilvexin ja laimennusliuoksen määrän laskeminen

Busilvex on laimennettava ennen käyttöä joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-liuoksella tai 5 % glukoosi-liuoksella.

Laimennusliuoksen määrän on oltava 10 kertaa Busilvexin määrä, jotta busulfaanin lopullinen pitoisuus olisi noin 0,5 mg/ml. Esim.:

Jos potilaan paino on Y kg, Busilvexin ja laimennusliuoksen määrä lasketaan seuraavasti:

- Busilvexin määrä:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busilvexia laimennettavaksi.}$$

Y: potilaan paino kiloina

D: Busilvex-annos (ks. kohta 4.2)

- Laimennusaineen määrä:

$$(A \text{ ml Busilvexia}) \times (10) = B \text{ ml laimennusliuosta}$$

Lopullisen infuusionesteen valmistamiseksi lisätään (A) ml Busilvexia (B) ml:aan laimennusliuosta (9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 5 % glukoosi-injektionestettä).

Infuusionesteen valmistaminen

- Busilvexin saa valmistaa vain terveydenhuollon ammattilainen ja siinä on noudatettava steriiliä siirtotekniikkaa. Käyttämällä neulalla varustettua ruiskua (ei polykarbonaattia):
 - laskettu määrä Busilvexia on otettava injektiopullosta,
 - siirrä ruiskun sisältö i.v.-pussiin (tai ruiskuun), jossa on jo laskettu määrä laimennusainetta. Busilvex on lisättävä aina laimennusliuokseen eikä päinvastoin. Busilvexia ei saa panna i.v.-pussiin tai ruiskuun, jossa ei ole 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 5 % glukoosi-injektionestettä.
- Laimennettu liuos on sekoitettava hyvin kääntämällä ylösalaisin monta kertaa.

Laimennuksen jälkeen 1 ml infuusionestettä sisältää 0,5 mg busulfaania.

Laimennettu Busilvex on kirkas, väritön neste

Käyttöohjeet

Ennen jokaista infuusiota ja sen jälkeen huuhtelee infuusiolaitteisto joko 5 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 5 % glukoosi-injektionestettä.

Lääkejäämiä ei saa huuhtoa antoletkuun, koska Busilvexin antamista nopeana infuusiona ei ole tutkittu eikä sitä niin ollen suositella.

Koko määrätty Busilvex-annos on annettava kahden tai kolmen tunnin kuluessa käytettävästä esihoidto-ohjelmasta riippuen.

Pieniä määriä lääkevalmistetta voidaan annostella 2 tunnin kuluessa käyttäen sähköllä toimivia infuusiopumppuja. Tässä tapauksessa infuusiosarjoissa on käytettävä mahdollisimman pientä aloitustäyttömäärää (0,3–0,6 ml) lääkeliuokselle, jota käytetään ennen varsinaisen Busilvex-infusoinnin aloittamista ja ruisku huuhdellaan sen jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai (5 %) glukoosi-injektionesteellä.

Älä anna infuusiota samanaikaisesti jonkin toisen i.v.-liuoksen kanssa.

Busilvex-valmisteen käytön yhteydessä ei saa käyttää polykarbonaattia sisältäviä infuusiovälineitä. Kertakäyttöinen. Vain kirkas liuos, jossa ei näy hiukkasia, on käyttökelpoinen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/254/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.07.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08.07.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: Valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT, MYÖS BLUE BOX

8 kpl 10 ml:n injektiopulloa sisältävä laatikko

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Busilvex 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
busulfaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 6 mg busulfaania, josta saadaan laimennettuna 0,5 mg/ml busulfaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kukin injektiopullo sisältää dimetyyliasetamidia ja makrogoli 400

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Monipakkaus: 8 (kaksi 4 kappaleen pakkausta) 10 ml:n injektiopulloa
60 mg/injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

suonensisäiseen käyttöön (IV)
Laimennettava ennen käyttöä
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

Sytotoksinen: käsittele varovasti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Lue pakkausselosteesta laimennetun liuoksen kesto aika

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C)

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Kaikki käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/254/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT ILMAN BLUE BOX

4 kpl 10 ml:n injektiopulloa sisältävä laatikko

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Busilvex 6 mg/ml
busulfaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

60 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Konsentraatti
4 kpl 10 ml:n injektiopulloa. Monipakkauksen osa, ei voi myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

suonensisäiseen käyttöön (IV)
Laimennettava ennen käyttöä
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C)

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/254/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

10 ml, I-tyypin injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Busilvex 6 mg/ml steriili konsentraatti
IV

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

60 mg/10 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Busilvex 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten busulfaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Busilvex on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Busilvexia
3. Miten Busilvexia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Busilvexin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Busilvex on ja mihin sitä käytetään

Busilvex sisältää vaikuttavana aineena busulfaania, joka kuuluu alkyloiviksi aineiksi kutsuttuun lääkeryhmään. Busilvex tuhoaa alkuperäisen luuytimen ennen kudossiirtoa.

Busilvexia käytetään aikuisilla, vastasyntyneillä, lapsilla ja nuorilla **kantasolusiirtoa edeltävänä hoitona.**

Aikuisilla Busilvexia käytetään syklofosfamidiin tai fludarabiiniin yhdistettynä.

Vastasyntyneillä, lapsilla ja nuorilla Busilvexia käytetään yhdistettynä syklofosfamidiin tai melfalaaniin.

Saat tätä valmistettavaa lääkettä ennen kuin sinulle tehdään joko luuydinsiirto tai verta muodostavien solujen kantasolusiirto.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Busilvexia

Älä käytä Busilvexia

- jos olet allerginen busulfaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

Varoitukset ja varotoimet

Busilvex on voimakas solumyrkky, lääkevalmiste, joka vähentää rajusti verisolujen määrää. Tämä on annossuosituksen haluttu vaikutus. Siksi tilaasi seurataan tarkasti.

On mahdollista, että Busilvex lisää riskiä sairastua myöhemmin muuhun syöpään.

Ilmoita lääkärillesi

- jos sinulla on maksa-, munuais-, sydän- tai keuhkovika,
- jos sinulla on ollut kouristuksia,
- jos käytät muita lääkkeitä.

Veren kantasolujen siirron jälkeen voi esiintyä veritulppien muodostusta pieniin verisuoniin, kun lääkettä käytetään suurina annoksina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

Muut lääkevalmisteet ja Busilvex

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava jos käytät itrakonatsolia ja metronidatsolia (tietäntyyppisten infektioiden hoitoon) tai ketobemidonia (kivun hoitoon), tai deferasiroksi (lääke, jota käytetään liiallisen raudan poistamiseen elimistöstä) koska tämä saattaa lisätä haittavaikutuksia.

Parasetamolin käytössä 72 tuntia ennen tai Busilvexin antamisen yhteydessä on noudatettava varovaisuutta.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Busilvexia saavien naisten on vältettävä raskaaksi tulemistä hoidon aikana ja vielä 6 kk ajan sen jälkeen.

Imetys on lopetettava ennen Busilvex-hoidon aloittamista.

Tehokasta ehkäisy menetelmää on käytettävä, jos jompikumpi kumppaneista saa Busilvexia.

Voi olla, ettet tule enää raskaaksi busulfaanihoidon jälkeen (tuleet hedelmättömäksi). Jos lasten saaminen askarruttaa sinua, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen hoitoa. Busilvex voi myös aiheuttaa vaihdevuosisoireita ja estää murrosiän alkamisen murrosikä nuoremmilla tytöillä.

Busilvex-hoitoa saavia miehiä kehoitetaan välttämään siittämistä lasta hoidon aikana ja 6 kuukauden kuluessa sen jälkeen.

3. Miten Busilvexia käytetään

Annos ja antotapa:

Busilvex-annos lasketaan potilaan painon mukaan.

Aikuiset:

Busilvex yhdessä syklofosfamidin kanssa

- Suositeltu Busilvex-annos on 0,8 mg/kg
- Yksi infuusiokerta kestää 2 tuntia
- Busilvex annetaan 6 h välein 4 peräkkäisenä vuorokautena ennen siirtoa.

Busilvex yhdessä fludarabiinin kanssa

- Suositeltu Busilvex-annos on 3,2 mg/kg
- Yksi infuusiokerta kestää 3 tuntia
- Busilvex annetaan kerran vuorokaudessa 2 tai 3 peräkkäisenä vuorokautena ennen siirtoa.

Vastasyntyneet, lapset ja nuoret (0–17-vuotiaat):

Suosittelun Busilvex-annos yhdistettynä syklofosfamidiin tai melfalaaniin lasketaan painon mukaan, ja annos on välillä 0,8 – 1,2 mg/kg.

- Yksi tiputuskerta kestää 2 tuntia
- Busilvexia annetaan 6 tunnin välein 4 peräkkäisenä päivänä ennen solusiirtoa.

Lääkkeet ennen Busilvexin antamista:

Ennen kuin sinulle annetaan Busilvexia, saat

- kouristuksia ehkäiseviä lääkkeitä (fenytoiinia tai bentsodiatsepiineja)
- pahoinvointilääkkeitä ehkäisemään oksentelua.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset:

Busilvex-hoidon tai siirtotoimenpiteen yhteydessä esiintyviä vakavimpia haittavaikutuksia voivat olla verisolujen määrän väheneminen (lääkkeen haluttu vaikutus, jolla sinut valmistellaan siirtoinfuusiota varten), infektio, maksahäiriöt kuten maksalaskimon tukos, käännteishyljintä (siirre hyökkää elimistöäsi vastaan) tai keuhkokomplikaatiot. Lääkärisi seuraa koko ajan veriarvojasi ja maksan entsyymejä näiden haittavaikutusten varalta.

Muita haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1:llä henkilöllä 10:stä):

Veri: verisolujen (punaisten ja valkoisten) ja verihiutaleiden väheneminen. **Infektiot. Hermosto:** unettomuus, ahdistus, heitehuimaus ja masennus. **Ravitsemus:** ruokahaluttomuus, veren magnesiumin, kalsiumin, kaliumin, fosfaatin tai albumiinin väheneminen ja veren sokerin kohoaminen. **Sydän:** sykkeen kiihtyminen, verenpaineen nousu tai lasku, verisuonten laajeneminen ja veritulpat. **Hengitys:** hengästyminen, nenän vuotaminen (nuha), kurkkukipu, yskä, nikottelu, nenäverenvuoto, epänormaali hengitysäännet. **Ruoansulatuskanava:** pahoinvointi, suun limakalvojen tulehdus, oksentelu, vatsakipu, ripuli, ummetus, närästys, peräaukon vaivat, neste yatsassa. **Maksa:** maksan suurentuma, keltaisuus, maksalaskimotukos. **Iho:** ihottuma, kutina, hiustenlähtö. **Lihakset ja luusto:** selkä-, lihas- ja nivelsärky. **Munuaiset:** kreatiinipuhdistuman suureneminen, virtsaamisvaivat, virtsamäärän väheneminen ja verivirtsaisuus. **Yleiset:** kuume, päänsärky, heikkouden tunne, vilunväristykset, kipu, allerginen reaktio, turvotus, pistoskohdan yleinen kipu tai tulehdus, rintakipu, limakalvotulehdus. **Tutkimukset:** suurentuneet maksaentsyymiarvot ja painon nousu.

Yleinen (voi esiintyä 1:llä 10:stä henkilöstä):

Hermosto: sekavuus, hermoston häiriöt. **Ravitsemus:** veren pieni natriumpitoisuus. **Sydän:** sydämen rytmin muutokset ja poikkeavuudet, nesteen kertyminen sydämen ympärille tai tulehdus sydämen ympärillä, sydämen minuuttitilavuuden pieneneminen. **Hengitys:** hengityksen tiheneminen, hengityselinten vajaatoiminta, keuhkorakkuloiden verenvuodot, astma, pienten keuhkon osien kokoon painuminen, neste keuhkon ympärillä. **Ruoansulatuskanava:** ruokatorven limakalvon tulehdus, suolen lamaantuminen, verioksennuksat. **Iho:** ihon värimuutokset, ihon punaisuus, ihon hilseily. **Munuaiset:** veren typpiyhdisteiden lisääntyminen, kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, munuaishäiriö.

Melko harvinainen (voi esiintyä 1:llä 100:sta henkilöstä):

Hermosto: houretila, hermostuneisuus, aistiharhat, agitaatio, poikkeava aivotoiminta, aivoverenvuoto, ja kouristukset. **Verenkiertoelimistö:** reisivaltimotukos, lisälyönnit, sykkeen harveneminen, nesteen tiikuminen hiusuonista (pienistä verisuonista). **Hengitys:** veren happipitoisuuden väheneminen. **Ruoansulatuskanava:** vatsa- tai suolistoverenvuoto.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Sukurauhasten vajaatoiminta.

Silmän linssin häiriöt, kuten mykiön samentuminen (kaihi) ja näön sumentuminen (sarveiskalvon ohentuminen).

Menopausin oireet ja hedelmättömyys naisilla.

Aivopaise, ihotulehdus, yleistynyt infektio.

Maksahäiriöt.

Veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuksien suureneminen.

Veren virtsahappo- ja ureapitoisuuksien suureneminen.

Epätätydellinen hampaiden kehitys.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista

myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävaikeuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Busilvexin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Avaamattomat injektiopullot:

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Laimennettu liuos:

Glukoosi-injektionesteeseen (5 %) tai natriumkloridi-injektionesteeseen (9 %) valmistetun injektioesteen kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen stabiilius on osoitettu 8 tunnin ajan (tiputukseen käytetty aika mukaan lukien) laimennuksen jälkeen kun sitä on säilytetty 20 °C ± 5 °C asteessa tai 12 tunnin ajan kun sitä on säilytetty 2 – 8 °C asteessa ja sen jälkeen 3 tunnin ajan 20 °C ± 5 °C asteessa (tiputukseen käytetty aika mukaan lukien).

Ei saa jäättyä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Busilvex sisältää

- Vaikuttava aine on busulfaani. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 6 mg busulfaania (60 mg injektiopullossa). Laimennettuna yksi ml liuosta sisältää noin 0,5 mg busulfaania.
- Muut aineet ovat dimetyyliasetamidi ja makrogoli 400.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Busilvex koostuu infuusiokonsentraatista liuosta varten ja toimitetaan värittömissä lasisissa injektiopulloissa, kukin injektiopullo sisältää 60 mg busulfaania.

Busilvex on saatavilla monipakkauksina, joissa on kaksi pakkausta, kumpikin sisältää 4 injektiopulloa. Laimennettuna Busilvex on kirkas, väritön neste.

Myyntiluvan haltija

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Ranska

Valmistaja

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du béarn-Idron F-64320

Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille

VALMISTUSOHJEET

Busilvex 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Busulfaani

Lue nämä ohjeet ennen Busilvexin valmistusta ja antamista.

1. LÄÄKEMUOTO

Busilvex toimitetaan kirkkaana värittömänä liuoksena 10 ml:n kirkkaissa I-tyypin lasisissa injektiopulloissa. Busilvex on laimennettava ennen antamista.

2. LÄÄKKEEN TURVALLISTA KÄSITTELYÄ KOSKEVA SUOSITUS

Lääkevalmistetta käsitellään ja se hävitetään syöpälääkkeiden käsittely- ja hävittämisohjeiden mukaan.

Kaikissa siirtotoimenpiteissä on tarkasti noudatettava aseptiikkaa, mieluummin käyttämällä pystysuoralla ilmavirtauksella varustettua laminaarivirtauskaappia.

Kuten muidenkin solumyrkkyjen suhteen, Busilvex-liuosta käsiteltäessä ja valmistettaessa on oltava varovainen:

- On suositeltavaa käyttää suojakäsineitä ja suojavaatetusta
- Jos Busilvexia tai laimennettua Busilvex-liuosta joutuu iholle tai limakalvolle, huuhtele iho tai limakalvo heti perusteellisesti vedellä.

Laimennettavan Busilvexin ja laimennusliuoksen määrän laskeminen

Busilvex on laimennettava ennen käyttöä joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 % glukoosi-injektionesteellä.

Laimennusliuoksen määrän on oltava 10 kertaa Busilvexin määrä, jotta busulfaanin lopullinen pitoisuus olisi noin 0,5 mg/ml. Esim.:

Jos potilaan paino on Y kg, Busilvexin ja laimennusliuoksen määrä lasketaan seuraavasti:

- Busilvexin määrä:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busilvexia laimennettavaksi.}$$

Y: potilaan paino kiloina

D: Busilvex-annos (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

- Laimennusliuoksen määrä:

(A ml Busilvexia) x (10) = B ml laimennusliuosta

Lopullisen infuusionesteen valmistamiseksi lisätään (A) ml Busilvexia (B) ml:aan laimennusliuosta (9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 5 % glukoosi-injektionestettä).

Infuusionesteen valmistaminen

Busilvexin saa valmistaa vain terveydenhuollon ammattilainen noudattamalla steriiliä siirtotekniikkaa.

- Neulalla varustetulla ruiskulla (ei polykarbonaattia):
 - laskettu määrä Busilvexia on otettava ulos injektiopullosta.
 - ruiskun sisältö siirretään i.v.-pussiin (tai ruiskuun), jossa on jo laskettu määrä laimennusliuosta. Busilvex on lisättävä aina laimennusliuokseen eikä päinvastoin. Busilvexia ei saa siirtää i.v.-pussiin, jossa ei ole 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 5 % glukoosi-injektionestettä.
- Liuos on sekoitettava hyvin kääntämällä ylösalaisin monta kertaa.

Laimennuksen jälkeen 1 ml infuusionestettä sisältää 0,5 mg busulfaania.

Laimennettu Busilvex on kirkas väritön neste.

Käyttöohjeet

Ennen jokaista infuusiota ja sen jälkeen huuhtelee infuusiolaitteisto joko 5 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä, tai 5 % glukoosi-injektionesteellä.

Lääkejäämiä ei saa huuhtoa antoletkuun, koska Busilvexin antamista nopeana infuusiona ei ole tutkittu eikä sitä niin ollen suositella.

Koko määrätty Busilvex-annos on annettava kahden tai kolmen tunnin kuluessa käytettävästä esihoito-ohjelmasta riippuen.

Pieniä määriä voidaan annostella 2 tunnin kuluessa käyttäen sähköllä toimivia infuusiopumppuja. Tässä tapauksessa infuusiosarjoissa on käytettävä mahdollisimman pientä aloitustäyttömäärää (0,3 – 0,6 ml) lääkeliuokselle, jota käytetään ennen varsinaisen Busilvex-infusoinnin aloittamista ja ruisku huuhdellaan sen jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai (5 %) glukoosi-injektionesteellä.

Busilvex infuusiota ei saa antaa samanaikaisesti jonkin toisen suonensisäisesti annettavan liuoksen kanssa.

Yhteensopimattomuuden vuoksi Busilvex-valmisteen käytön yhteydessä ei saa käyttää mitään polykarbonaattia sisältäviä infuusiovälineitä.

Kertakäyttöinen. Vain kirkas liuos, jossa ei näy hiukkasia, on käyttökelpoinen.

Säilytysolosuhteet

Avaamattomat injektiopullot:

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Laimennettu liuos:

Glukoosi-injektionesteeseen (5 %) tai natriumkloridi-injektionesteeseen 9 mg/ml (0,9 %) valmistetun injektioneesten kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen stabiilius on osoitettu 8 tunnin ajan (tiputukseen käytetty aika mukaan lukien) laimennuksen jälkeen, kun se on säilytetty 20 °C asteessa, tai 12 tunnin ajan, kun se on säilytetty 2 – 8 °C asteessa ja sen jälkeen 3 tunnin ajan 20 °C ± 5 °C asteessa (tiputukseen käytetty aika mukaan lukien).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti laimennuksen jälkeen.

3. LÄÄKKEEN HÄVITTÄMINEN

Kaikki käyttämätön lääkevalmiste ja muut jätteet on hävitettävä voimassa olevien sytotoksisia aineita koskevien määräysten mukaisesti.