

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 1. HEITI LYFS

Busilvex 6 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af innrennslisþykkni inniheldur 6 mg búsúlfan (60 mg í 10 ml).

Eftir þynningu: 1 ml af lausn inniheldur 0,5 mg búsúlfan

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft innrennslisþykkni)

Tær, litlaus lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1. Ábendingar

Busilvex, sem fylgt er eftir með cýklófosfamíði (BuCy2) er ætlað sem undirbúningsmeðferð fyrir hefðbundna stofnfrumnaígræðslu (haematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT)) hjá fullorðnum sjúklingum þegar samsetningin er talin besti kosturinn.

Busilvex í kjölfar flúdarabíns (FB) er ætlað sem undirbúningsmeðferð fyrir stofnfrumnaígræðslu (HPCT) hjá fullorðnum sjúklingum sem henta fyrir undirbúningsmeðferð með minnkuðum styrkleika (reduced-intensity conditioning regimen (RIC)).

Busilvex, sem fylgt er eftir með cýklófosfamíði (BuCy4) eða melphalani (BuMel) er ætlað sem undirbúningsmeðferð fyrir hefðbundna stofnfrumnaígræðslu hjá börnum.

### 4.2. Skammtar og lyfjagjöf

Gjöf Busilvex á að vera undir eftirliti sérfræðings sem hefur reynslu af undirbúningsmeðferð fyrir stofnfrumnaígræðslu.

Busilvex er gefið fyrir stofnfrumnaígræðslu (HPCT).

#### Skammtar

#### Busilvex í samsetningu með cýklófosfamíði eða melphalani

#### Fullorðnir

Ráðlagður skammtur og meðferðaráætlun:

- 0,8 mg/kg líkamsþunga (LÞ) af búsúlfan gefið með tveggja klst. innrennsli á 6 klst. fresti 4 daga í röð, samanlagt 16 skammtar
- eftir það er gefið cýklófosfamíð, 60 mg/kg/dag í 2 daga, en gjöf ekki hafin fyrr en a.m.k. 24 klst. eftir 16. skammt af Busilvexi (sjá kafla 4.5).

Börn (0-17 ára):

Ráðlagður Busilvex skammtur:

Raunveruleg líkamsþyngd (kg)	Busilvex skammtur (mg/kg)
< 9	1,0
9 til < 16	1,2
16 til 23	1,1
> 23 til 34	0,95
> 34	0,8

Fylgt eftir með:

- 4 lotum af 50 mg/kg líkamsþunga (LÞ) af cýklófosfamíði (BuCy4) eða
- einni gjöf 140 mg/m<sup>2</sup> af melphalani (BuMel),  
gjöf hafin a.m.k. 24 klst. eftir gjöf 16. skammts af Busilvexi (sjá kafla 4.5).

Busilvex er gefið með tveggja klst. innrennsli á 6 klst. fresti 4 daga í röð, í heildina 16 skammtar fyrir gjöf cýklófosfamíðs eða melphalans og stofnfrumnaígræðslu.

*Aldraðir sjúklingar*

Sjúklingar eldri en 50 ára (n=23) hafa með góðum árangri verið meðhöndlaðir með Busilvexi án þess að skömmtum hafi verið breytt. Samt sem áður eru aðeins takmarkaðar upplýsingar varðandi örugga notkun Busilvex hjá sjúklingum eldri en 60 ára fyrir hendi. Nota á sömu skammta (sjá kafla 5.2) handa öldruðum og fyrir fullorðna (< 50 ára).

Busilvex í samsetningu með flúdarabíni (FB)

*Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur og meðferðaráætlun:

- 30 mg/m<sup>2</sup> af flúdarabíni gefið sem stakt klukkustundar innrennsli daglega 5 daga í röð, eða 40 mg/m<sup>2</sup> 4 daga í röð.
- 3,2 mg/kg af Busilvexi verður gefið sem stakt þriggja klukkustunda innrennsli daglega strax á eftir flúdarabíni í 2 eða 3 daga í röð.

*Börn (0-17 ára)*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun FB hjá börnum.

*Aldraðir sjúklingar*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á gjöf samkvæmt FB-meðferðaráætlun hjá öldruðum. Hins vegar var greint frá fleiri en 500 sjúklingum ≥ 55 ára, í birtu efni um FB-undirbúningsmeðferðir, sem gáfu svipaðar niðurstöður og hjá yngri sjúklingum hvað varðar verkun. Ekki var talin þörf á skammtaáðlögun.

Offitusjúklingar

*Fullorðnir*

Hugleiða þarf skammta byggða á aðlagaðri kjörþyngd fyrir offitusjúklinga.

Kjörþyngd (Ideal body weight (IBW)) er reiknuð út á eftirfarandi hátt:

Kjörþyngd karlar (kg) = 50 + 0,91 x (hæð í cm-152);

Kjörþyngd konur (kg) = 45 + 0,91 x (hæð í cm-152).

Aðlöguð kjörþyngd (adjusted ideal bodyweight (AIBW)) er reiknuð út á eftirfarandi hátt:

Aðlöguð kjörþyngd = Kjörþyngd + 0,25x (raunveruleg þyngd – kjörþyngd).

*Börn*

Ekki er mælt með lyfinu fyrir of feit börn og unglunga með líkamsþyngdarstuðul (body mass index, (BMI)) þyngd (kg)/(m<sup>2</sup>) > 30 kg/m<sup>2</sup> uns meiri upplýsingar verða fáanlegar.

### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið gerðar. Samt sem áður, þar sem búsuílfan skilst hóflega út með þvagi, er ekki ráðlagt að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er ráðlagt að gæta varúðar (sjá kafla 4.8 og 5.2).

### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Busilvex svo og búsuílfan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar, sérstaklega hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

### Lyfjagjöf

*Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið.*

Busilvex verður að þynna fyrir gjöf. Endanleg þéttni ætti að vera u.þ.b. 0,5 mg/ml búsuílfan. Busilvex á að gefa með innrennsli í hollegg í miðlægni bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Busilvex á ekki að gefa með hraðri inndælingu í bláæð með *hleðsluskammti* eða í útlagar æðar.

Fyrir lyfjagjöf ætti að gefa öllum sjúklingum krampastillandi lyf til að koma í veg fyrir krampa sem greint hefur verið frá eftir stóra skammta búsuílfans.

Ráðlagt er að gefa krampastillandi lyf 12 klst. fyrir gjöf Busilvex þar til 24 klst. eftir síðasta skammt af Busilvexi.

Í rannsóknum hjá fullorðnum og börnum fengu sjúklingar annaðhvort fenýtóín eða benzodíazepín sem fyrirbyggjandi meðferð við krömpum (sjá kafla 4.4. og 4.5).

Fyrir fyrsta skammt af Busilvexi ætti að gefa uppsölustillandi lyf og halda því áfram alla meðferðina eftir ákveðinni áætlun á hverjum stað.

### **4.3. Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1. Meðganga (sjá kafla 4.6).

### **4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Afleiðing Busilvex meðferðar hjá öllum sjúklingum eftir ráðlagða skammta og meðferðaráætlun er djúpstæð mergbæling. Alvarleg kyrringafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi eða eitthvert sambland af þessu getur komið fram. Meðan á meðferð stendur og þar til bata er náð þarf að gera blóðkornatalningu reglulega, m.a. deiltalningu hvítra blóðkorna og blóðflagnatalningu.

Fyrirbyggjandi notkun eða notkun sýklalyfja byggð á reynslu (gegn bakteríum, sveppum, veirum) er hugsanleg til að koma í veg fyrir og til meðferðar á sýkingu meðan á hlutleysiskyrringafæð stendur. Gefa á blóðflögur og rauð blóðkorn og einnig vaxtarþætti svo sem örvun kjörmungaklasa G-CFS eins og þörf er á.

Hjá fullorðnum var heildarfjöldi hlutleysiskyrringa  $< 0,5 \times 10^9/l$ , 4 dögum (miðgildi) eftir ígræðslu hjá 100% sjúklinganna og bata var náð 10 dögum (miðgildi) eftir samgena ígræðslu og 13 dögum (miðgildi) eftir ósamgena ígræðslu (miðgildi hlutleysiskyrringafæðar eftir samgena ígræðslu var 6 dagar og 9 dagar eftir ósamgena ígræðslu). Hjá 98% sjúklinganna var miðgildi blóðflagnafæðar ( $< 25 \times 10^9/l$  eða nauðsynlegt var að gefa blóðflögur) 5-6 dagar. Hjá 69% sjúklinganna kom blóðleysi fram (blóðrauði  $< 8,0$  g/dl).

Hjá börnum var heildarfjöldi hlutleysiskyrringa  $< 0,5 \times 10^9/l$ , 3 dögum (miðgildi) eftir ígræðslu hjá 100% sjúklinganna og varaði í 5 daga eftir samgena ígræðslu og í 18,5 daga eftir ósamgena ígræðslu. Hjá börnum var blóðflagnafæð ( $< 25 \times 10^9/l$  eða nauðsynlegt var að gefa blóðflögur) hjá 100% sjúklinganna. Hjá 100% sjúklinganna kom blóðleysi fram (blóðrauði  $< 8,0$  g/dl).

Hjá börnum < 9 kg, getur verið þörf á að hafa eftirlit með þéttni í blóði hjá einstökum sjúklingum, sérstaklega hjá mjög ungum börnum og nýburum (sjá kafla 5.2).

Við beinmergsbilun (Fanconi's anemia) eru frumur ofurviðkvæmar gagnvart krosstengiefnum. Það er takmörkuð klínísk reynsla af notkun á búsulfan sem þætti í undirbúningsmeðferð fyrir HPCT hjá börnum með beinmergsbilun (Fanconi's anemia). Þess vegna ætti að fara varlega í að ávísa Busilvex handa þannig sjúklingum.

#### Skert lifrarstarfsemi

Busilvex sem og búsulfan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem búsulfan umbrotar aðallega í lifur, þarf að gæta varúðar þegar Busilvex er notað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, sérstaklega hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Þegar þessir sjúklingar eru meðhöndlaðir er ráðlagt að fylgjast reglulega með transamínasa, alkalískum fosfatasa og bilírúbíni í sermi í 28 daga eftir ígræðslu svo unnt sé að greina hugsanleg eituráhrif á lifur nógu snemma.

Lifrarbláæðateppusjúkdómur (Hepatic Veno Occlusive Disease (HVOD)) er aðal fylgikvillinn sem getur komið fram meðan á meðferð með Busilvexi stendur. Sjúklingar sem áður hafa gengist undir geislameðferð, sem jafngildir þremur lotum eða meira í krabbameinslyfjameðferð eða sjúklingar sem hafa áður gengist undir stofnfrumnaígræðslu geta verið í aukinni hættu (sjá kafla 4.8).

Gæta þarf varúðar við notkun parasetamóls fyrir gjöf Busilvex (72 klst. fyrir gjöf) eða samtímis gjöf með Busilvexi því parasetamól getur hugsanlega dregið úr umbroti búsulfans (sjá kafla 4.5).

Staðfest hefur verið í klínískum rannsóknum að enginn sjúklingur hefur orðið fyrir hjartaþröng eða öðrum sértækum eituráhrifum á hjarta sem tengjast Busilvexi. Engu að síður á að fylgjast reglulega með hjartastarfsemi hjá sjúklingum sem fá Busilvex (sjá kafla 4.8).

Í rannsókn með Busilvexi var greint frá bráðri andnaud (acute respiratory distress syndrome) ásamt öndunarbilun sem tengist bandvefsmyndun í lungum (interstitial pulmonary fibrosis) hjá einum sjúklingi sem lést, þótt engar augljósar sjúkdómsfræðilegar orsakir hafi verið skilgreindar. Auk þess getur búsulfan haft eituráhrif á lungu sem geta verið til viðbótar áhrifum annarra efna sem hafa eituráhrif á frumur. Þessi áhrif á lungu verður að hafa í huga hjá sjúklingum sem hafa gengist undir geislameðferð á miðmæti eða lungum (sjá kafla 4.8).

Fylgjast þarf reglulega með nýrnastarfsemi meðan á meðferð með Busilvexi stendur (sjá kafla 4.8).

Greint hefur verið frá krömpum samfara búsulfanmeðferð með stórum skömmtum. Gæta þarf sérstakrar varúðar þegar sjúklingar með sögu um krampa fá ráðlagða skammta af Busilvexi. Sjúklingar eiga að fá viðeigandi fyrirbyggjandi krampastillandi meðferð. Í rannsóknum á fullorðnum og börnum fengust upplýsingar um Busilvex þegar það var notað samhliða fyrirbyggjandi krampastillandi meðferð þ.e. annað hvort með fenýtóíni eða benzodíazepíni. Áhrif þessara krampastillandi lyfja á lyfjahvörf búsulfans voru skoðuð í II. stigs rannsókn (sjá kafla 4.5).

Upplýsa þarf sjúklinginn um aukna hættu á öðrum illkynja sjúkdómi. Byggt á upplýsingum út frá mönnum hefur búsulfan verið flokkað sem krabbameinsvaldandi hjá mönnum samkvæmt International Agency for Research on Cancer (IARC). WHO hefur dregið þá ályktun að tengsl séu á milli búsulfans og krabbameins. Ýmiss konar afbrigðileiki frumna kom í ljós hjá sjúklingum með hvítblæði sem fengu búsulfan, sumir fengu krabbamein. Talið er að búsulfan geti valdið hvítblæði.

#### Frjósemi

Búsulfan getur haft skaðleg áhrif á frjósemi. Því er körlum sem meðhöndlaðir eru með Busilvexi ráðlagt frá að geta barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir meðferð og leita ráðgjafar í sambandi við að frysta sæði til geymslu fyrir meðferð, því Busilvex-meðferð getur hugsanlega valdið varanlegri ófrjósemi. Bæling á eggjastokkum og tíðateppa með tíðabrigðum hjá konum á frjósemisaldri er algeng. Búsulfanmeðferð hjá stúlkum fyrir unglingsár hindrar kynþroska vegna bilunar í eggjastokkum. Hjá körlum hefur verið greint frá getuleysi, ófrjósemi, geldsæði og rýrnun á

eistum. Leysirinn dímetýlacetamíð (DMA) getur einnig haft skaðleg áhrif á frjósemi. DMA dregur úr frjósemi hjá og kven- og karlnagdyrum (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Greint hefur verið frá segaöræðakvilla (e. thrombotic microangiopathy) eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (HCT), þar á meðal tilfellum sem leiddu til dauða, eftir háskammta undirbúningsmeðferð þar sem búsuflan var gefið samhliða annarri undirbúningsmeðferð.

#### 4.5. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar sérstakar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta milliverkanir búsuflan stungulyfs og ítrakónazóls eða metrónidazóls. Í birtum rannsóknum á fullorðnum hefur komið fram að þegar ítrakónazól er gefið sjúklingum sem fá stóra skammta af búsuflani geti dregið úr úthreinsun búsuflans. Í útgefnum heimildum hefur einnig verið greint frá hækkuðum gildum búsuflans í plasma eftir gjöf metrónidazóls. Fylgjast skal náið með sjúklingum til að koma í veg fyrir búsuflaneitrun þegar ítrakónazól eða metrónidazól er gefið samhliða búsuflani.

Engar milliverkanir komu fram þegar búsuflan var gefið samhliða flúkónazóli (sveppalyf). Í birtum rannsóknum á fullorðnum hefur verið greint frá að ketóbemidón (verkjalyf) geti tengst hárrí þéttni búsuflans í plasma. Því er ráðlagt að gæta varúðar þegar þessi efni eru gefin í einu.

Greint hefur verið frá því, í sambandi við BuCy2 meðferðaráætlun hjá fullorðnum, að tímabilið milli síðustu inntöku búsuflans og fyrstu gjafar cýklófosfamíðs geti haft áhrif á framvindu eiturverkana. Lækkuð tíðni lifrarbláæðateppusjúkdóms (HVOD) og annarrar eitrunar sem er háð meðferðaráætlun hefur komið í ljós hjá sjúklingum þegar tíminn milli síðasta skammts búsuflans og fyrsta skammts cýklófosfamíðs er >24 klst.

Ekkert sameiginlegt umbrotsferli er á milli búsuflans og flúdarabíns.

Í birtum rannsóknum sem gerðar voru á fullorðnum einstaklingum sem fylgdu FB-meðferðaráætlun var ekki tilkynnt um neinar sameiginlegar milliverkanir á milli búsuflans sem gefið var í bláæð og flúdarabíns.

Greint hefur verið frá því, í sambandi við BuMel meðferðaráætlun hjá börnum, að ef melphalan er gefið innan 24 klst. eftir síðustu inntöku búsuflans geti það haft áhrif á framvindu eiturverkana.

Því hefur verið lýst að paracetamól dragi úr þéttni glútatíons í blóði og vefjum og geti því dregið úr búsuflan úthreinsun þegar þessi lyf eru notuð saman (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem tóku þátt í klínískum rannsóknum með inngjöf búsuflans í bláæð fengu annaðhvort fenýtóín eða benzodíazepín sem fyrirbyggjandi meðferð við krömpum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Greint hefur verið frá því að samtímis gjöf fenýtóíns hjá sjúklingum sem fá stóra skammta af búsuflani til inntöku auki úthreinsun búsuflans vegna hvötunar glútatíon-S-transferasa en ekki hefur verið greint frá milliverkunum þegar benzodíazepín t.d. díazepam, klónazepam eða lórazepam hafa verið notuð fyrirbyggjandi sem krampastillandi lyf ásamt stórum skömmtum af búsuflani.

Engar vísbendingar eru um hvötunaráhrif fenýtóíns í gögnum um Busilvex. Í II. stigs klínískri rannsókn var lagt mat á áhrif fyrirbyggjandi krampastillandi meðferðar á lyfjahvörf búsuflans eftir inngjöf í bláæð. Í rannsókninni fengu 24 fullorðnir sjúklingar klónazepam (0,025-0,03 mg/kg/dag með samfelldu innrennsli í bláæð) sem meðferð gegn krömpum og voru lyfjahvörf þessara sjúklinga borin saman við eldri gögn um lyfjahvörf sjúklinga sem fengu meðferð með fenýtóíni. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er enginn munur á úthreinsun búsuflans eftir inngjöf í bláæð hvort sem um meðferð með fenýtóíni eða klónazepami er að ræða og því er þéttni búsuflans í plasma svipuð við báðar fyrirbyggjandi meðferðirnar.

Ekki hefur verið greint frá milliverkunum þegar 5-HT<sub>3</sub> lyf gegn uppsölu t.d. ondansetrón og granisetrón hafa verið notuð ásamt búsuflani.

Aukin útsetning fyrir búsuflani hefur komið í ljós við samhliða gjöf búsuflans og deferasírox. Verkunarmátinn á bak við milliverkunina hefur ekki verið skýrður að fullu. Mælt er með því að fylgjast reglulega með plasmabéttni búsuflans og, ef nauðsyn krefur, aðlaga skammt búsuflans hjá

sjúklingum sem fá eða hafa nýlega fengið meðferð með deferasíroxi.

#### 4.6. Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Konur á meðgöngu eiga ekki að gangast undir stofnfrumnaígræðslu, því á ekki að nota Busilvex á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (dauði fósturvísa og vansköpun) (sjá kafla 5.3).

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun á búsuþfani og DMA hjá konum á meðgöngu. Greint hefur verið frá örfáum tilvikum um vanskapnað eftir inntöku lítilla skammta af búsuþfani. Ekki er víst hvort rekja megi það til virka efnisins og lyfjagjöf síðustu þrjá mánuði meðgöngu getur tengst skertum vexti í legi.

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri eiga að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að henni lýkur.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort búsuþfan eða DMA skiljist út í brjóstamjólk. Þar sem sýnt hefur verið fram á æxlismyndandi áhrif búsuþfana í rannsóknum á mönnum og dýrum á að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með búsuþfani stendur.

##### Frjósemi

Búsuþfan og DMA geta haft neikvæð áhrif á frjósemi karla og kvenna. Þess vegna er ráðlagt að geta ekki barn meðan á lyfjagjöf stendur og í upp undir 6 mánuði eftir að henni lýkur og leita ráða varðandi frýstingu á sæði fyrir lyfjameðferð, hafandi í huga mögulega óafturkræfa ófrjósemi (sjá kafla 4.4)

#### 4.7. Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar vela

Á ekki við.

#### 4.8. Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi

##### Busilvex í samsetningu með cyklófosfamíði eða melphalani

##### Fullorðnir

Upplýsingar um aukaverkanir eru fengnar úr tveimur klínískum rannsóknum (n=103) með Busilvexi. Lítið er á alvarleg eituráhrif sem ná til blóðs, lifrar og öndunarfæra sem afleiðingar undirbúningsmeðferðarinnar og ígræðslunnar og sem reiknað var með. Meðal þess sem gert er ráð fyrir eru sýkingar og hýsilssótt („Graft Versus Host Disease“ (GVHD)), þótt það hafi ekki tengst beint voru það aðalorsakavaldar sjúkdómsástands og dánartíðni, einkum þegar um ósamgena ígræðslu var að ræða.

##### Blóð og eitlar:

Mergbæling og ónæmisbæling eru þau áhrif sem sóst er eftir með undirbúningsmeðferðinni. Því urðu allir sjúklingar fyrir mikilli frumufæð: Hvítkornafæð 96%, blóðflagnafæð 94% og blóðleysi 88%. Miðgildistími þar til hlutleysiskyrningafæð kom fram var 4 dagar bæði fyrir sjúklinga sem fengu samgena ígræðslu og þá sem fengu ósamgena ígræðslu. Miðgildi tímalengdar hlutleysiskyrningafæðar var 6 dagar fyrir sjúklinga sem fengu samgena ígræðslu og 9 dagar fyrir þá sem fengu ósamgena ígræðslu.

##### Ónæmiskerfi:

Niðurstöðum vegna tíðni bráðrar hýsilssóttar (a-GVHD) var safnað saman í OMC-BUS-4 rannsókn (ósamgena) (n=61). 11 sjúklingar (18%) fengu bráða hýsilssótt. Tíðni I-II. stigs bráðrar hýsilssóttar var 13% (8/61) en tíðni III-IV. stigs var 5% (3/61). Bráð hýsilssótt var flokkuð sem alvarleg hjá

3 sjúklingum. Greint var frá langvinnri hýsilssótt (c-GVHD), ef hún var alvarleg eða leiddi til dauða og greint var frá 3 dauðsföllum af hennar völdum.

#### *Sýkingar af völdum baktería og sníkjudýra:*

39% sjúklinga (40/103) fengu eitt eða fleiri tilvik sýkinga, þar af voru 83% (33/40) flokkuð sem væg eða í meðallagi alvarleg. Lungnabólga var banvæn í 1% tilvika (1/103) og var lífshættuleg hjá 3% sjúklinga. Aðrar sýkingar voru taldar alvarlegar hjá 3% sjúklinga. Greint var frá hita hjá 87%, vægum/í meðallagi alvarlegum hjá 84% og alvarlegum hjá 3%. Kuldahrollur kom fram hjá 47% sjúklinga, vægur/í meðallagi alvarlegur hjá 46% og alvarlegur hjá 1%.

#### *Lifur og gall:*

15% af alvarlegum aukaverkunum tengdust eituráhrifum á lifur. Lifrabláæðateppusjúkdómur (HVOD) er þekktur sem hugsanlegur fylgikvilli undirbúningsmeðferðar fyrir ígræðslu. HVOD kom fram hjá sex af 103 sjúklingum (6%). HVOD kom fram hjá: 8,2% (5/61) sem fengu ósamgena ígræðslu (banvænn hjá 2 sjúklingum) og 2,5% (1/42) hjá sjúklingum sem fengu samgena ígræðslu. Hækkun gildi bilirúbíns (n=3) og hækkun gildi AST (n=1) sáust einnig. Tveir sjúklingar af þeim fjórum, sem greint er frá hér að ofan, sem voru með alvarleg eituráhrif á lifur voru meðal þeirra sjúklinga sem greindust með HVOD.

#### *Öndunarferi brjósthol og miðmæti:*

Í Busilvex-rannsóknunum var greint frá einu tilviki alvarlegra andþrengsla sem leiddi til dauða með öndunarbílun sem tengdist bandvefsmyndun í lungum.

#### Börn

Upplýsingar um aukaverkanir eru fengnar úr klínískri rannsókn á börnum (n=55). Litið var á alvarleg eituráhrif sem ná til lifrar og öndunarfera sem afleiðingar undirbúningsmeðferðarinnar og ígræðslunnar og sem reiknað var með.

#### *Ónæmiskerfi:*

Niðurstöðum vegna tíðni bráðrar hýsilssóttar (a-GVHD) var safnað saman hjá sjúklingum eftir ósamgena ígræðslu (n=28). Alls fengu 14 sjúklingar (50%) bráða hýsilssótt. Tíðni I-II. stigs bráðrar hýsilssóttar var 46,4% (13/28) en tíðni III-IV. stigs var 3,6% (1/28). Eingöngu var greint frá langvinnri hýsilssótt (c-GVHD), ef hún var banvæn; einn sjúklingur dó 13 mánuðum eftir ígræðslu.

#### *Sýkingar af völdum baktería og sníkjudýra:*

89% (49/55) sjúklinga fengu sýkingar (hlutleysiskyrmingafæð með hita, skráð og óskráð tilvik). Greint var frá vægum/í meðallagi alvarlegum hita hjá 76% sjúklinga.

#### *Lifur og gall:*

Greint var frá þriðja stigs hækkun á transamínösum hjá 24% sjúklinga. Greint var frá bláæðateppusjúkdómi (veno occlusive disease (VOD)) hjá 15% (4/27) sem fengu samgena ígræðslu og hjá 7% (2/28) sem fengu ósamgena ígræðslu. Bláæðateppusjúkdómurinn var hvorki banvænn né alvarlegur og hjaðnaði í öllum tilvikum.

#### Busilvex í samsetningu með flúdarabíni (FB)

##### *Fullorðnir*

Upplýsingar um öryggi Busilvex í samsetningu með flúdarabíni (FB) hafa verið rannsakaðar með endurmati á tilkynntum aukaverkunum í birtum gögnum úr klínískum rannsóknum á undirbúningsmeðferð með minnkuðum styrkleika (RIC). Alls fengu 1.574 sjúklingar í þessum rannsóknum FB sem undirbúningsmeðferð með minnkuðum styrkleika (RIC) fyrir stofnfrumnaígræðslu.

Mergbæling og ónæmisbæling voru lækningaverkanirnar sem sóst var eftir með undirbúningsmeðferðaráætluninni og því ekki taldar aukaverkanir.



### *Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra:*

Tilvik sýkinga eða endurvirkjunar á tækifærissýklum endurspeglar aðallega ónæmisástand sjúklingsins sem fær undirbúningsmeðferð.

Algengustu aukaverkanirnar voru endurvirkjun á stórfrumuveiru (CMV) [bil: 30,7% – 80,0%], endurvirkjun á Epstein-Barr-veiru (EBV) [bil: 2,3% – 61%], bakteríusýkingar [bil: 32,0% – 38,9%] og veirusýkingar [bil: 1,3% – 17,2%].

### *Meltingarfæri:*

Hæsta tíðni ógleði og uppkasta var 59,1% og hæsta tíðni munnbólgu var 11%.

### *Nýru og þvaggfæri:*

Sú tilgáta hefur verið sett fram að undirbúningsmeðferðir með flúdarabíni tengist hærri tíðni tækifærissýkinga eftir ígræðslu vegna ónæmisbælandi áhrifa flúdarabíns. Síðkomin blæðingar-blöðrubólga sem kemur fram 2 vikum eftir ígræðslu tengist líklega veirusýkingu/endurvirkjun. Greint var frá blæðingarblöðrubólgu, þar með talið blæðingarblöðrubólgu af völdum veirusýkingar, á bilinu 16% til 18,1%.

### *Lifur og gall:*

Tilkynnt var um bláædateppusjúkdóm (VOD) með tíðni á bilinu 3,9–15,4%.

Dauðsföll tengd ígræðslu/dauðsföll án bakslags (TRM/NRM), sem tilkynnt var um fram að degi +100 eftir ígræðslu, hafa einnig verið skoðuð með endurmati á birtum gögnum úr klínískum rannsóknum. Þau töldust tengjast öðrum aukaverkunum eftir stofnfrumnaígræðslu en ekki bakslagi/versnun á undirliggjandi illkynja blóðsjúkdómum.

Algengustu orsakirnar í tilkynningum um dauðsföll tengd ígræðslu/dauðsföll án bakslags voru sýking/blóðsýking, hýsilssótt, lungnasjúkdómar og líffærabilum.

### Samantekt aukaverkana í töflu

Tíðniflokkar eru skilgreindir sem eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Aukaverkanir úr rannsókn eftir markaðssetningu eru settar fram í töflunum undir tíðniflokknum „tíðni ekki þekkt“.

### Busilvex í samsetningu með cyklófosfamíði eða melphalani

Aukaverkanir sem tilkynnt var um, bæði hjá fullorðnum og börnum, oftast en sem einstök tilvik eru taldar upp hér á eftir samkvæmt líffæraflokkum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefslímubólga Kokbólga			
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð Blóðflagnafæð Hlutleysiskyrningafæð með hita Blóðleysi Blóðfrumnafæð			
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð			
Innkirtlar				Vanstarfsemi kynkirtla **
Efnaskipti og næring	Lystarleysi Blóðsykurhækkun Blóðkalsíumlækkun Blóðkalíumlækkun Blóðmagnesiumlækkun	Blóðnatríumlækkun		

	Blóðfosfatlækkun			
Geðræn vandamál	Kvíði Þunglyndi Svefnleysi	Rugl	Óráð Taugaóstyrkur Ofskynjanir Æsingur	
Taugakerfi	Höfuðverkur Svimi		Flog Heilakvilli Heilablæðing	
Augu				Ský á augasteini Þynning á hornhimnu Sjúkdómar í augasteini ***
Hjarta	Hraður hjartsláttur	Hjartsláttartruflanir Gáttatif Hjartastækkun Gollurshússvökvi Gollurshússbólga	Aukaslög frá slegli Hægur- hjartsláttur	
Æðar	Háprýstingur Lágprýstingur Segamyndun Æðavíkkun		Segamyndun í slagæð í læri Háræðaleki (capillary leak syndrome)	
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti	Andnauð Blóðnasir Hósti Híksti	Oföndun Öndunarbílun Blæðing frá lungnablöðrum Astmi Lungnasamfall Fleiðruvökvi	Vefildisskortur	Millivefslungn asjúkdómur**
Meltingarfæri	Munnbólga Niðurgangur Kyðverkur Ógleði Uppköst Meltingartruflanir Skinuholsvökvi Hægðatregða Óþægindi í endaparmi	Blóðug uppköst Garnastífla Vélindisbólga	Blæðing frá meltingarvegi	Vanþroskun tanna**
Lifur og gall	Lifrarstækkun Gula	Lifrarbláæðateppus júkdómur*		
Húð og undirhúð	Útbrot Kláði Hárlos	Hreistrun Roði Truflun á litarefni (pigmentation disorder)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir Bakverkur Liðverkir			
Nýru og þvaggfæri	Þvaglátstregða	Blóð í þvagi		

	Dvagþurrð	Meðalskert nýrnastarfsemi		
Æxlunarfæri og brjóst				Snemmkomin tíðahvörf Vanvirkni í eggjastokkum **
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi Hrollur Hiti Brjóstverkur Bjúgur Almennur bjúgur Verkur Verkur eða bólga á stungustað Slímbólga			
Rannsóknaniðurstöður	Hækkaðir transamínasar Aukið bilirúbin Aukning á GGT Aukning á alkalískum fosfatösum Þyngdaraukning Óeðlileg hljóð við öndun Hækkað kreatín	Aukning á köfnunarefni í blóði Minnkað útfallsbrot		

\* lifrabláæðateppusjúkdómur er algengari hjá börnum

\*\* greint frá eftir markaðssetningu búsúlfans til nokkunar í bláæð

\*\*\* greint frá eftir markaðssetningu búsúlfans til muntöku

#### Busilvex í samsetningu með flúðarabíni (FB)

Búið er að skilgreina tíðni hverrar aukaverkunar sem sett er fram í eftirfarandi töflu samkvæmt hæstu tíðninni sem kom fram í birtum klínískum rannsóknum á undirbúningsmeðferð með minnkuðum styrkleika (RIC), en í þeim var þýðið sem fékk FB auðkennt með skýrum hætti, óháð því hvernig áætlanir um gjöf búsúlfans og endapunktarnir voru. Aukaverkanir sem greint var frá oftast en sem einstök tilvik eru tilgreindar hér á eftir, eftir líffæraflokki og tíðni.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt*
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Veirusýking Endurvirkjun á CMV Endurvirkjun á EBV Bakteríusýking	Ífarandi sveppasýking Lungnasýking	Heilaígerð Húðbeðsbólga Blóðsýking
Blóð og eitlar			Hlutleysis- kyrningafæð með hita
Efnaskipti og næring	Blóðalbúmínlækkun Truflanir á blóðsöltum Blóðsykurhækkun		Lystarleysi
Geðræn vandamál			Æsingur Ringlun Ofskynjanir
Taugakerfi		Höfuðverkur Truflanir í taugakerfi (NEC)	Heilablæðing Heilakvilli

Hjarta			Gáttatif
Æðar		Háþrýstingur	
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti		Lungnablæðing	Öndunarbílun
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst Niðurgangur Munnbólga		Blæðing frá meltingarvegi Vanþroskun tanna*
Lifur og gall	Lifrabláæðateppusjúkdómur		Gula Liffrarsjúkdómar
Húð og undirhúð		Útbrot	
Nýru og þvafæri	Blæðingarblöðrubólga**	Nýrnasjúkdómur	Þvagsþurrð
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Slímbólga		Þróttleysi Bjúgur Verkur
Rannsóknanið urstöður	Hækkaðir transamínasar Aukið bilirúbin Aukning á alkalískum fosfatösum	Hækkað kreatín	Hækkun á laktat dehýdrógenasa í blóði Aukning á þvagsýru í blóði Hækkun á þvagefni í blóði Aukning á GGT Þyngdaraukning

\* greint frá eftir markaðssetningu

\*\* þar með talin blæðingarblöðrubólga af völdum veirusýkingar

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### **4.9. Ofskömmtnun**

Aðaleiturverkunin er kröftug mergbæling og blóðfrumnafeð en áhrifa getur einnig gætt á miðtaugakerfi, lifur, lungu og meltingarveg.

Ekkert þekkt mótefni er til fyrir Busilvex annað en stofnfrumnaígræðsla. Ef ekki væri um stofnfrumnaígræðslu að ræða myndi ráðlagður skammtur af Busilvexi jafnast á við ofskömmtnun búsuulfans. Fylgjast þarf náið með blóðgildum og veita kröftuga stuðningsmeðferð eftir þörfum. Greint hefur verið frá tveimur tilvikum þar sem unnt hefur verið að fjarlægja búsuulfan með himnuskilun, þannig að himnuskilun er hugsanleg við ofskömmtnun. Þar sem búsuulfan umbreytist með því að tengjast glútatíoni, má leiða hugann að glútatíongjöf.

Hafa verður hugfast að ofskömmtnun Busilvex eykur einnig útsetningu fyrir DMA. Aðaleituráhrifin hjá mönnum eru eitruverkun á lifur og áhrif á miðtaugakerfi. Breytingar í miðtaugakerfi koma á undan alvarlegri aukaverkunum. Sértekt mótefni fyrir ofskömmtnun DMA er ekki þekkt. Ef ofskömmtnun á sér stað er almennri stuðningsmeðferð beitt.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1. Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Alkýlsúlfónöt, ATC flokkur: L 01 A B 01.

#### Verkunarháttur

Búsúlfan er kröftugt efni með eituráhrif á frumur og tvíþætta verkun á alkýlerandi efni. KARBÓNJÓNIRNAR sem myndast þegar metansúlfónathóparnir losna geta alkýlerað DNA í vatnslausn, þessi líffræðilegi verkunarmáti er talinn mikilvægur í sambandi við eituráhrif á frumur.

#### Verkun og öryggi

##### Busilvex í samsetningu með cýklófosfamíði

##### Fullorðnir

Upplýsingar um öryggi og áhrif Busilvex í samsettri meðferð með cýklófosfamíði í BuCy2-meðferðaráætlun, fyrir hefðbundna ósamgena og/eða samgena stofnfrumnaígræðslu, byggjast á tveimur klínískum rannsóknum (OMC-BUS-4 og OMC-BUS-3).

Tvær framsýnar, eins arms, opnar fasa II rannsóknir, sem ekki eru samanburðarrannsóknir, voru gerðar hjá sjúklingum með blóðsjúkdóma, stærstur hluti sjúklinganna var með langt genginn sjúkdóm.

Meðal annars var um að ræða bráðahvítblæði eftir fyrsta sjúkdómshlé, í fyrsta eða öðru bakslagi, í fyrsta sjúkdómshléi (mikil áhætta) eða þar sem innleiðsla meðferðar hefur ekki heppnast; langvinnnt mergfrumuhvítblæði (myelogenous) í langvinnnum eða langt gengnum fasa; Hodgkins sjúkdómur sem svaraði ekki upphafsmeðferð eða fór í bakslag eða non-Hodgkins eitlamein og afbrigðilegur vöxtur mergfruma (myelodysplastic syndrome).

Sjúklingar fengu 0,8 mg/kg búsúlfan með innrennsli á 6 klst. fresti, í allt 16 skammta og síðan 60 mg/kg af cýklófosfamíði einu sinni á dag í 2 daga (BuCy2-meðferðaráætlun). Aðalbreytur hvað varðar verkun í þessum rannsóknum voru mergeyðing, ígræðsla, versnun og lifun.

Í báðum rannsóknunum fengu sjúklingarnir 16/16 skammta meðferð með Busilvexi. Enginn sjúklingur þurfti að hætta meðferð vegna aukaverkana tengdum Busilvexi.

Heilmikil mergbæling kom fram hjá öllum sjúklingunum. Eftir 13 daga (9–29 dagar) var hvítkornatalning (Absolute Neutrophil Count, ANC) meira en  $0,5 \times 10^9/l$  hjá sjúklingum sem fengu ósamgena ígræðslu (OMC-BUS-4) og 10 daga (8–19 dagar) hjá sjúklingum sem fengu samgena ígræðslu (OMC-BUS-3). Ígræðsla tókst hjá öllum sjúklingum sem hægt var að meta. Það varð engin frum- eða síðkomin höfnun á græðlingi. Heildardánartíðni eftir meira en 100 daga eftir ígræðslu var (8/61) 13% og og dánartíðni án bakslags (6/61) 10% hjá sjúklingum sem fengu ósamgena ígræðslu. Á sama tímabili urðu engin dauðsföll hjá þeim sem fengu samgena ígræðslu.

##### Börn

Upplýsingar um öryggi og áhrif Busilvex í samsettri meðferð með cýklófosfamíði í BuCy4-meðferðaráætluninni eða með melphalani í BuMel-meðferðaráætluninni fyrir hefðbundna ósamgena og/eða samgena stofnfrumnaígræðslu byggist á klínískri rannsókn F60002 IN 101 G0. Sjúklingarnir fengu þá skammta sem gefnir eru upp í kafla 4.2.

Heilmikil mergbæling kom fram hjá öllum sjúklingunum. Eftir 21 dag (12–47 dagar) var hvítkornatalning meira en  $0,5 \times 10^9/l$  hjá sjúklingum sem fengu ósamgena ígræðslu og eftir 11 daga (10–15 daga) hjá sjúklingum sem fengu samgena ígræðslu. Ígræðsla tókst hjá öllum börnunum. Það varð engin frum- eða síðkomin höfnun á græðlingi. Hjá 93% sjúklinga sem fengu ósamgena ígræðslu var um algjöran kímruna (chimerism) að ræða. Engin dauðsföll tengdust meðferðinni fyrstu 100 dagana eftir ígræðslu og í allt að ár eftir ígræðslu.

## Busilvex í samsetningu með flúdarabíni (FB)

### Fullorðnir

Skráningar á öryggi og verkun Busilvex í samsetningu með flúdarabíni (FB) fyrir ósamgena stofnfrumnaígræðslu byggja á endurmati á 7 birtum rannsóknum sem tóku til 731 sjúklings með illkynja merg- og eitlasjúkdóma. Í þeim var greint frá notkun með búsúlfani sem gefið var með innrennsli í bláæð einu sinni á dag í stað fjögurra skammta á dag.

Sjúklingarnir fylgdu undirbúningsmeðferðaráætlun sem byggðist á gjöf með flúdarabíni og strax í kjölfarið gjöf á stökum 3,2 mg/kg dagskammti af búsúlfani í 2 eða 3 daga samfleytt. Heildarskammturinn af búsúlfani fyrir hvern sjúkling var á bilinu 6,4 mg/kg til 9,6 mg/kg.

Með FB-samsetningunni náðist fullnægjandi mergeyðing, sem réðst af styrkleika undirbúningsmeðferðarinnar með breytingu á fjölda daga sem innrennsli með búsúlfani var gefið. Tilkynnt var um hraða og fullkomna ígræðslutíðni hjá 80–100% sjúklinga í meirihluta rannsóknanna. Í meirihluta birts efnis var greint frá algjörum kímruna gjafa (complete donor chimerism) á degi +30 hjá 90–100% sjúklinga. Langtímanidurstöður staðfestu að áhrifin héldust án óvæntra aukaverkana.

Samkvæmt upplýsingum úr nýlokinni framsýnni fjölsetra II. fasa rannsókn, sem tók til 80 sjúklinga á aldrinum 18 til 65 ára og greindir voru með mismunandi illkynja blóðsjúkdóma og gengust undir ósamgena ígræðslu með FB-meðferð (3 dagar á Busilvexi), leiddi hún til undirbúningsmeðferðar með minnkuðum styrkleika. Í þeirri rannsókn heppnaðist ígræðslan hjá öllum sjúklingum, nema einum, á miðgildistímanum 15 (á bilinu 10–23) dögum eftir ósamgena ígræðslu. Uppsöfnuð tíðni fyrir endurheimtan eðlilegan hlutleysiskyrningarfjölda á degi 28 var 98,8% (95% öryggisbil, 85,7–99,9%). Blóðflagnaígræðsla kom fram á miðgildistímanum 9 (á bilinu 1–16) dögum eftir ósamgena ígræðslu. Tíðnin fyrir tveggja ára heildarlifun var 61,9% (95% öryggisbil, 51,1–72,7%). Eftir 2 ár var uppsöfnuð tíðni fyrir dauðsföll án bakslags 11,3% (95% öryggisbil, 5,5–19,3%) og tíðni bakslaga eða versunar eftir ósamgena ígræðslu var 43,8% (95% öryggisbil, 31,1–55,7%). Kaplan-Meier-mat á lifun án sjúkdóms eftir 2 ár var 49,9% (95% öryggisbil, 32,6–72,7%).

## **5.2. Lyfjahlvörf**

Lyfjahlvörf Busilvex hafa verið rannsökuð. Upplýsingar fyrir umbrot og útskilnað hér að neðan byggjast á búsúlfani til inntöku.

### Lyfjahlvörf hjá fullorðnum

#### Frásög

Lyfjahlvörf Busilvex voru rannsökuð hjá 124 sjúklingum, sem unnt var að meta eftir innrennsli í bláæð í 2 klst., 16 skammta í allt, í fjóra daga. Aðgengi var tafarlaust og algjört eftir gjöf búsúlfans með innrennsli í bláæð. Þéttni í blóði hjá fullorðnum sjúklingum var svipuð eftir 1 mg/kg til inntöku og 0,8 mg/kg inngjöf í bláæð. Rannsókn á lyfjahlvörfum búsúlfans sem gerð var á 102 sjúklingum, leiddi í ljós lítinn breytileika á blóðþéttni á milli sjúklinga (CV=21%) og hjá sama sjúklingi (CV=12%).

#### Dreifing

Lokadreifingarrúmmál  $V_z$  var á bilinu 0,62 og 0,85 l/kg.

Þéttni búsúlfans í heila- og mænuvökva var sambærileg við plasmáþéttni, þótt þessi þéttni væri e.t.v. ófullnægjandi fyrir frumhamlandi virkni.

Tímabundin binding við plasma prótein var u.þ.b 7% en óafturkræf binding, aðallega við albúmín var u.þ.b. 32%.

#### Umbrot

Búsúlfan umbrotnar aðallega með því að tengjast glútatíoni (sjálfkrafa og fyrir tilstilli glútatíon S-transferasa). Eftir tengingu við glútatíon verður frekari umbrot í lifur, oxun. Hvorugt umbrotsefnanna er talið hafa marktæka verkun eða eitúráhrif.

#### Brotthvarf

Heildarúthreinsun í plasma var á bilinu 2,25-2,74 ml/mínútu/kg. Helmingunartími útskilnaðar var á frá

2,8 til 3,9 klst.

U.þ.b. 30% af gefnum skammti skilst út með þvagi á 48 klst. Þar sem búsúlfan á óbreyttu formi er 1%. Útskilnaður með hægðum er hverfandi. Óafturkræf binding við plasmaprótein getur verið skýringin á þessu litla magni. Ekki er unnt að útiloka langlíf umbrotsefni.

#### Línulegt/ólínulegt samband

Eftir inngjöf búsúlfans í bláæð var sýnt fram á að útsetning eykst í réttu hlutfalli við skammt upp að 1 mg/kg.

Í samanburði við meðferðaráætlunina með fjórum skömmtum á dag einkennist áætlunin með einum skammti á dag af hærri hámarksþéttni, engri uppsöfnun lyfsins, ásamt útskolunartímabili (án þéttni búsúlfans í blóðrásinni) á milli lyfjagjafa sem gefnar eru samfleytt. Endurmatið á heimildum gerir samanburð á röðum lyfjahvarfarannsóknna sem gerðar voru annaðhvort innan sömu rannsóknar eða á milli rannsókna mögulegan og sýndu fram á óbreyttar breytur fyrir lyfjahvörf, óháð skömmtum eða áætlun um lyfjagjöf. Svo virtist sem ráðlagður skammtur af búsúlfani í bláæð, gefinn annaðhvort sem stakt innrennsli (3,2 mg/kg) eða skipt í 4 innrennsli (0,8 mg/kg), leiddi til jafngildrar daglegrar útsetningar í plasma með svipuðum breytileika, bæði hjá sama sjúklingi og milli sjúklinga. Afleiðingin er sú að stjórn á AUC með búsúlfani í bláæð innan meðferðarskammta breytist ekki og sýnt var fram á svipaða markframmistöðu í báðum meðferðaráætlunum.

#### Tengsl lyfjahvarfa/lyfhrifa

Gögn um búsúlfan benda til að meðferðarskammtar dreifingarrúmmáls (AUC) (e. therapeutic AUC window) séu á bilinu 900–1.500 míkromól/l.mínútu fyrir hverja gjöf (jafngildir daglegri útsetningu á bilinu 3.600–6.000 míkromól/l.mínútu). Í klínískum rannsóknum með inngjöf búsúlfans í bláæð, gefið sem 0,80 mg/kg fjórum sinnum á dag, var AUC hjá 90% sjúklinganna undir efri mörkum AUC (1.500 míkromól/l.mínútu) og a.m.k. 80% voru innan marka (900–1.500 míkromól/l.mínútu). Svipuð markmið nást hvað varðar hlutfall daglegrar útsetningar fyrir 3.600–6.000 míkromólum/l.mínútu eftir gjöf á 3,2 mg/kg af búsúlfani í bláæð, einu sinni á dag.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi*

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á dreifingu hafa ekki verið metin í sambandi við inngjöf búsúlfans í bláæð.

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á dreifingu hafa ekki verið metin í sambandi við inngjöf búsúlfans í bláæð.

Engu að síður getur hætta á enturverkun á lifur verið aukin hjá þessum sjúklingum.

Ekkert benti til að aldur skipti máli í sambandi við úthreinsun búsúlfans þegar það er gefið í bláæð hjá sjúklingum eldri en 60 ára.

##### *Börn*

Í börnum á aldrinum frá < 6 mánaða til 17 ára hafa verið staðfest samfelld útskilnaðarfrávik á bilinu 2,52 til 3,97 ml/mínútu/kg. Lokahelmingunartími útskilnaðar var á bilinu 2,24 til 2,5 klst. Munur á milli sjúklinga vegna útsetningar í plasma var minni en 20% og hjá sama sjúklingi lægri en 10%. Þýðisgreining á lyfjahvörfum hefur verið gerð hjá 205 börnum, þar sem dreifing líkamsþyngdar (3,5 til 62,5 kg), líffræðilegra einkenna og sjúkdómseinkenna (góðkynja og illkynja) var jöfn, og þau því dæmigerð fyrir þann fjölbreytta hóp barna sem undirgengst stofnfrumnaígræðslu (HPCT). Rannsóknin sýndi fram á að líkamsþyngd var helsta breytan sem gat útskýrt breytileika í lyfjahvörfum búsúlfans hjá börnum, samanborið við líkamsyfirborð eða aldur.

Þegar skammtar samkvæmt ráðleggingum í kafla 4.2 voru notaðir, náðu yfir 70% og allt að 90% barna  $\geq 9$  kg meðferðarþéttni (therapeutic window) (900–1.500 míkromól/l.mínútu). Hins vegar kom fram meiri breytileiki hjá börnum < 9 kg, þar náðu 60% barna meðferðarþéttni (900–1.500 míkromól/l.mínútu). Hjá 40% barnanna < 9 kg þar sem þéttni var utan meðferðarþéttni var AUC dreift jafnt, ýmist fyrir neðan eða ofan mörkin sem reynt var að ná, þ.e. 20% < 900 og 20% > 1.500 míkromól/l.mínútu, eftir skammt sem var 1 mg/kg. Því er hugsanlegt að eftirlit með plasmaþéttni búsúlfans (eftirlit með lyfjameðferð) með tilliti til skammtaaðlögunar geti aukið líkur á að ná viðeigandi plasmaþéttni, sérstaklega hjá mjög ungum börnum og nýburum.

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Ígræðsla heppnaðist vel í öllum sjúklingum í II. fasa tilraunum og benda til þess að rétt hafi verið staðið að vali á AUC. Tilkoma bláæðateppusjúkdóms tengdist ekki of mikilli útsetningu. Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa greindust á milli munnbólgu og AUC hjá sjúklingum sem fengu samgena ígræðslu og á milli aukningar á bilirúbíni og AUC í sameiginlegum greiningum á sjúklingum sem fengu samgena og ósamgena stofnfrumuígræðslu.

### **5.3. Forklínískar upplýsingar**

Búsúlfan hefur stökkbreytandi og sundrandi áhrif. Búsúlfan hafði stökkbreytandi áhrif á *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* og bygg. Búsúlfan olli litningafrávikum *in vitro* (nagdýr og frumur úr mönnum) og *in vivo* (nagdýr og menn). Ýmis litningafrávik hafa sést í frumum sjúklinga sem fá búsúlfan til inntöku.

Búsúlfan er í flokki efna sem geta hugsanlega verið krabbameinsvaldandi byggt á verkunarhætti þeirra. Byggt á niðurstöðum frá mönnum er búsúlfan flokkað sem krabbameinsvaldandi hjá mönnum samkvæmt IARC. WHO hefur dregið þá ályktun að tengsl séu á milli útsetningar fyrir búsúlfani og krabbameini. Niðurstöður sem fyrir hendi eru úr dýratilraunum styðja kenningu um hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif búsúlfans. Þegar búsúlfan er gefið músum í bláæð eykst tíðni æxla í hóstkirtli og eggjastokkum greinilega.

Búsúlfan hefur skaðleg áhrif á fóstur hjá rottum, músum og kaninum. Sýnt hefur verið fram á vanskapnað og afbrigðileika, m.a. greinilegar breytingar í stoðkerfi, þyngdaraukningu og stærð. Hjá ungafullum rottum var sýnt fram á ófrjósemi hjá karl- og kvenungum vegna skorts á kímfrumum í eistum og eggjastokkum. Sýnt var fram á að búsúlfan veldur ófrjósemi hjá nagdýrum. Búsúlfan eyddi eggfrumum hjá kvenrottum og orsakaði ófrjósemi hjá karlrottum og hömstrum.

Endurteknir skammtar af DMA sýndu fram á eitiráhrif á lifur, fyrst var hækkun á lifrarentímum og síðan breytingar á lifrarfrumum. Stærri skammtar geta valdið frumudauða í lifur og lifrarskemmdir geta sést eftir einn stóran skammt.

DMA er krabbameinsvaldandi hjá rottum. Skammtar af stærðinni 400 mg/kg/dag af DMA gefnir meðan á myndun líffæra stóð olli greinilegum vanskapnaði, sem fól m.a. í sér alvarlegan vanskapnað á hjarta og/eða æðum: sameiginlegan slagæðarstofn, vöntun á brjóstgangi, þrænging í lungnastofni og lungnaslagæðum, gallar í sleglum hjartans. Annað sem oft var greint frá var t.d. klofinn gómur, holdbjúgur (anasarca), vanskapnaður í beinum t.d. hryggjarliðum og rifbeinum. DMA dró úr frjósemi hjá kven- og karlnagdýrum. Einn 2,2 g/kg skammtur undir húð á 4. degi meðgöngu hjá hömstrum, endaði með fósturvísisdauða hjá 100% tilraunahamstra. Skammturinn 450 mg/kg af DMA á dag sem gefinn var rottum í 9 daga leiddi til óvirkrar sæðismyndunar.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1. Hjálparefni**

Dímetylasetamíð  
Makrógól 400.

### **6.2. Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Vegna ósamrýmanleika mega engir hlutar innrennslisbúnaðar sem notaður er með Busilvex innihalda pólýkarbónat.



### 6.3. Geymsluþol

Hettuglös: 3 ár.

#### Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir þynningu með glúkósa 5% eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn:

- 8 klst. (þar með talið tíminn sem innrennslið tekur) eftir þynningu þegar lyfið er geymt við 20°C ± 5°C.
- 12 klst. þegar lyfið er geymt við 2°C-8°C og í kjölfarið 3 klst við 20°C ± 5°C (þar með talið tíminn sem innrennslið tekur).

Með tilliti til örvera á að nota lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutíminn og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda og ætti ekki að vera lengri en nefnt er hér að ofan þegar þynning hefur átt sér stað samkvæmt gildandi reglum um smitgát.

### 6.4. Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C–8°C).

Þynnta lausnin má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5. Gerð fláts og innihald

10 ml innrennslisþykki í glærum hettuglösum úr glefi (tegund I) með bútýlgúmmítappa og fjólubláu innsigli úr áli.

Fjölpakkning sem inniheldur 8 (2 pakkningar með 4) hettuglös.

### 6.6. Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnurmeðhöndlun

#### Blöndun Busilvex

Hafa ber í huga starfsreglur um meðferð og förgun krabbameinslyfja.

Fylgja verður ströngustu reglum um smitgát við alla meðferð, helst á að vinna við lóðrétt lagstreymi með öryggishlíf.

Eins og við á um önnur frumueitur verður að gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun Busilvex.

-Notkun hanska og hlífðarfatnaðar er ráðlögð.

-Komist Busilvex óþynnt eða þynnt í snertingu við húð eða slímhúð á samstundis að skola húð/slímhúð vandlega með vatni.

#### Útfreikningar á magni Busilvex sem á að þynna og magni þynningarefnisins.

Fyrir notkun verður að þynna Busilvex með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf eða glúkósa 5% lausn fyrir stungulyf.

Magn þynningarefnisins verður að vera a.m.k. 10 sinnum rúmmál Busilvex til að tryggja að lokapéttni búsúlfans verði u.þ.b. 0,5 mg/ml. Dæmi:

Magn Busilvex og þynningarefnisins sem á að nota er reiknað út á eftirfarandi hátt fyrir sjúkling sem vegur Y kg:

- Magn Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{(6 \text{ mg/ml})} = A \text{ ml Busilvex sem á að þynna}$$

Y: Þyngd sjúklings í kg

D: Skammtur af Busilvex (sjá kafla 4.2)

- Magn þynningarefnis:

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

Til að blanda endanlega innrennslislausn er (A) ml af Busilvexi bætt út í (B) ml af þynningarlausn (natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf eða glúkósa 5% lausn fyrir stungulyf).

#### Blöndun innrennslislausnarinnar

- Busilvex verður að vera blandað af heilbrigðisstarfsfólki að viðhafðri smitgát. Notaðu sprautu (ekki úr pólýkarbónati) með nál:
  - Það magn Busilvex sem á að nota verður að vera dregið upp úr hettuglasinu.
  - Innihaldi sprautunnar verður að vera dælt í innrennslispoka (eða sprautu) sem þegar hefur verið útbúinn með réttu magni af því þynningarefni sem á að nota. Busilvex verður ávallt að blanda út í þynningarlausnina en ekki þynningarlausninni út í Busilvex. Busilvex má ekki setja í innrennslispoka nema hann innihaldi annaðhvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn fyrir stungulyf eða glúkósa 5% lausn fyrir stungulyf.
- Nauðsynlegt er að blanda lausnina vandlega með því að snúa nokkrum sinnum.

Eftir þynningu inniheldur 1 ml af lausninni 0,5 mg af búsuífani.

Eftir þynningu er Busilvex tær og litlaus lausn.

#### Notkunarleiðbeiningar

Fyrir innrennslislausn og að því loknu á að skola æðalegginn með u.þ.b. 5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml lausn fyrir stungulyf (0,9%) eða glúkósa (5%) lausn fyrir stungulyf.

Eftirskolon má alls ekki fara fram í gegnum sama æðalegg og lyfjagjöfin þar sem hratt innrennslislausn Busilvex hefur ekki verið rannsakað og er ekki ráðlagt.

Innrennslislausn fyrir allan Busilvex skammtinn sem var ávísaður verður að vera meiri en tveir eða þrjár klukkutímar eftir því hvaða undirbúningsmeðferð er beitt.

Lítið magn má gefa á 2 klst. með því að nota rafmagnsdælu. Í þeim tilvikum á að nota innrennslislausn með litlu rúmmáli (þ.e. 0,3-0,6 ml) sem fyllt er með þynntri lausninni áður en Busilvex innrennslislausn hefst og skola síðan með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða glúkósa (5%) stungulyfi, lausn.

Lyfið má alls ekki gefa samtímis öðru lyfi sem gefið er í bláæð.

Engir hlutar innrennslislausnaðar sem notaðar er með Busilvex mega innihalda pólýkarbónat.

Einnota. Aðeins á að nota tæra lausn og lausa við agnir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um efni sem innihalda frumueitur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Frakklandi.

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/03/254/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09. júlí 2003  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 08. júlí 2008

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VÐ NOTKUN LYFSINS

Lyfið er ekki tengt með markaðsleyfi

**A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

**A. ÁLETRANIR**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM MEÐ BLUE BOX**

{askja með átta 10 ml hettuglösum}

**1. HEITI LYFS**

Busilvex 6 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
Búsúlfan

**2. VIRK(T) EFNI**

Einn ml af þykkni inniheldur 6 mg búsúlfan sem eftir þynningu gera 0,5 mg/ml búsúlfan

**3. HJÁLPAFENI**

Hvert hettuglas inniheldur dímetýlasetamíð og makrógól 400

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisþykkni, lausn  
Fjölpakkning: 8 (2 pakkningar með 4) 10 ml hettuglös  
60 mg í hverju hettuglasi

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í bláæð (i.v.)  
Þynnið fyrir notkun  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Frumueitur: meðhöndlið með varúð.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:  
Lesið fylgiseðilinn fyrir upplýsingar um geymsluþol lyfsins eftir þynningu



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli (2°C – 8°C)



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/03/254/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC: {númer}  
SN: {númer}  
NN: {númer}

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM ÁN BLUE BOX**

{Askja með fjórum 10 ml hettuglösum}

**1. HEITI LYFS**

Busilvex 6 mg/ml  
Búsúlfan

**2. VIRK(T) EFNI**

60 mg

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Þykkni  
Fjögur 10 ml hettuglös. Hluti fjölpakkingar, má ekki selja sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í bláæð (i.v.)  
Þynnist fyrir notkun  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli (2°C – 8°C)

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/03/254/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

{10 ml í hettuglasi úr gleri tegund I

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Busilvex 6 mg/ml innrennslisþykkni  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

60 mg/10 ml

**6. ANNAÐ**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**B. FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Busilvex 6 mg/ml innrennslisþykkni, lausn. búsúlfan.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Busilvex og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Busilvex
3. Hvernig nota á Busilvex
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Busilvex
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Busilvex og við hverju það er notað

Busilvex inniheldur virka efnið búsúlfan en það tilheyrir hópi lyfja sem kallast alkýlerandi efni. Busilvex eyðileggur upprunalega beinmergin fyrir ígræðslu.

Busilvex er notað handa fullorðnum, nýburum, börnum og unglingum sem **meðferð fyrir ígræðslu**. Hjá fullorðnum er Busilvex notað ásamt cýklófosfamíði eða flúdarabíni.

Hjá nýburum, börnum og unglingum er Busilvex notað ásamt cýklófosfamíði eða melphalani. Fyrir ígræðslu, beinmergsígræðslu eða stofnfrumnaígræðslu (hematopoietic progenitor cell) færðu þetta lyf sem notað er í undirbúningsmeðferðinni.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Busilvex

##### Ekki má nota Busilvex:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir búsúlfani eða einhverju öðru innihaldsefni Busilvex (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða ef grunur leikur á þungun.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Busilvex er öflugt frumueitur, sem dregur kröftuglega úr fjölda blóðfrumna. Við ráðlagða skammta eru þetta þau áhrif sem óskað er eftir. Þess vegna verður sjúklingurinn undir nákvæmu eftirliti.

Húgsanlegt er að notkun Busilvex geti aukið hættu á öðrum illkynja sjúkdómum síðar.

Þú skalt láta lækninn vita:

- ef þú ert með vandamál tengd lifur, nýrum eða lungum,
- ef þú hefur sögu um krampa,
- ef þú tekur önnur lyf.

**Blóttappamyndun í litlum æðum getur komið fram eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (HCT) fáir þú lyfið í stórum skömmtum samhliða öðrum lyfjum.**

##### Notkun annarra lyfja samhliða Busilvex

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Milliverkanir geta orðið milli Busilvex og annarra lyfja.

Gæta þarf sérstakrar varúðar ef þú notar ítraconazól og metrónídazól (notað við ákveðnum sýkingum) eða ketóbemidón (notað við verkjum) eða deferasírox (lyf sem notað er til að fjarlægja of mikið járn úr líkamanum), því þau geta magnað aukaverkanirnar.

Forðast á notkun paracetamóls í 72 klst. fyrir gjöf Busilvex og samtímis notkun þess.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en Busilvex er notað. Konur mega alls ekki verða þungaðar meðan á meðferð með Busilvex stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Konur mega ekki vera með barn á brjósti meðan á Busilvex-meðferð stendur.

Gera þarf fullnægjandi ráðstafanir varðandi getnaðarvarnir þegar annar hvor aðilinn er meðhöndlaður með Busilvex.

Hugsanlegt er að þér takist ekki að verða ófrísk (ófrjósemi) eftir meðferð með búsúlfani. Ef þér er umhugað um að eignast barn skaltu ræða það við lækinn fyrir meðferð. Busilvex getur einnig leitt til einkenna tíðahvarfa og hjá ungum stúlkum getur það komið í veg fyrir kynþroska.

Körlum sem meðhöndlaðir eru með Busilvex er ráðlagt frá að geta barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir meðferð.

### **3. Hvernig nota á Busilvex**

#### **Skammtur og lyfjagjöf:**

Skammturinn af Busilvex er reiknaður út frá líkamsþyngd.

#### Fullorðnir:

*Busilvex í samsetningu með cýklófosfamíði:*

- Ráðlagður skammtur af Busilvex er 0,8 mg/kg
- Hvert innrennsli tekur tvær klukkustundir
- Busilvex verður gefið á 6 klukkustunda fresti í 4 daga samfleytt áður en ígræðslan fer fram.

*Busilvex í samsetningu með flúðarabíni:*

- Ráðlagður skammtur af Busilvex er 3,2 mg/kg
- Hvert innrennsli tekur þrjár klukkustundir
- Busilvex verður gefið einu sinni á dag í 2 eða 3 daga samfleytt áður en ígræðslan fer fram.

#### Nýburar, börn og unglíngar (0-17 ára):

Ráðlagður skammtur af Busilvex í samsetningu með cýklófosfamíði eða melphalani fer eftir líkamsþyngd og er á bilinu 0,8 og 1,2 mg/kg.

- Hvert innrennsli tekur 2 klst
- Busilvex er gefið á 6 klst. fresti fjóra daga í röð fyrir ígræðslu.

#### **Lyfjagjöf áður en þú færð Busilvex:**

Áður en þú færð Busilvex eru þér gefin

- krampastillandi lyf til að koma í veg fyrir krampa (fenýtóín eða benzódízepín) og
- uppsölustillandi lyf til að koma í veg fyrir uppköst.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Alvarlegar aukaverkanir:**

Alvarlegustu aukaverkanir Busilvex-meðferðar eða vegna ígræðslunnar geta m.a. verið minnkaður fjöldi blóðfrumna í blóði (sem eru tilætluð áhrif til að búa þig undir ígræðsluna), sýking, truflun á lifrarstarfsemi m.a. vegna stíflu í lifrarbláæð, hýsilssótt (ígræddi hlutinn ræðst gegn líkamanum) og lungnakvillar. Læknirinn fylgist reglulega með fjölda blóðkorna og lifrarenisímum og gerir nauðsynlegar ráðstafanir.

### **Aðrar aukaverkanir geta verið:**

#### **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

**Blóð:** Minnkaður fjöldi blóðfrumna (rauðra og hvítra) og blóðflagna í blóðrásinni. **Sýkingar.**

**Taugakerfi:** svefnleysi, kvíði, svimi og þunglyndi. **Næring:** lystarleysi, minnkað magn magnesíums, kalsíums, kalíums, fosfats og albúmíns í blóði, einnig blóðsykuraukning. **Hjarta:** aukinn hjartsláttur, blóðþrýstingshækkun eða -lækkun, æðavíkkun, (aukið þvermál æðanna), blóðsegamyndun.

**Öndunarfæri:** mæði, nefrennsli, eymslí í hálsi, hósti, hiksti, blóðnasir, óeðlileg hljóð við öndun.

**Meltingarfæri:** ógleði, bólga í munnslímhúð, uppköst, kviðverkur, niðurgangur, hægðatregða, brjóstsviði, óþægindi í endaþarmi, vökvi í kviðarholi. **Lifur:** lifrarstækkun, gula, teppa í lifrarbláæð.

**Húð:** útbrot, kláði, hárlos. **Vöðvar og bein:** verkir í baki, vöðvum og liðum. **Nýru:** aukinn kreatínínútskilnaður, óþægindi við þvaglát, minnkuð þvaglát og blóð í þvagi. **Almennar:** hiti, höfuðverkur, þröttleysi, hrollur, verkir, ofnæmi, þjúgur, verkur og bólga á stungustað, brjóstverkur, bólga í slímhúð. **Rannsóknaniðurstöður:** hækkun gildi lifrarenisíma og þyngdaraukning.

#### **Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

**Taugakerfi:** rugl, truflanir í taugakerfi. **Næring:** lágt natríumgildi í blóði. **Hjarta:** breytingar á hjartslætti og óeðlilegur hjartsláttur, vökvasöfnun eða bólga í kringum hjartað, minnkuð afköst hjarta.

**Öndunarfæri:** aukin öndunartíðni, öndunarbílun, blæðing frá lungnablöðrum, astmi, vanþensla lungna, vöki í brjóstholi. **Meltingarfæri:** bólga í vélindaslímhúð, garnalömun, blóðug uppköst. **Húð:**

truflun á litarefni, roði, hreisturmyndun. **Nýru:** aukning á þvagefni í blóði, í meðallagi skert nýrnastarfsemi, nýrnasjúkdómur.

#### **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):**

**Taugakerfi:** óráð, taugaóstyrkur, ofskynjanir, æsingur, óeðlileg heilastarfsemi, heilablæðing og flog.

**Hjarta:** blóðsegi í slagæð í læri, aukaslög, minnkuð hjartsláttartíðni, háræðaleki (smáar æðar).

**Öndunarfæri:** minnkað súrefni í blóði. **Meltingarfæri:** blæðing frá maga og/éða þörmum.

#### **Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)**

Truflun á starfsemi kynkirtla.

Sjúkdómar í augasteini, þar með talið ský á augasteini (cataract) og þokusýn (þynning á hornhimnu).

Einkenni tíðahvarfa og ófrjósemi hjá konum.

Heilaígerð, bólga í húð, almenn sýking.

Lifrarsjúkdómar.

Hækkun á laktat dehydrógenasa í blóði.

Hækkun á þvagsýru og þvagefni í blóði.

Tennur þroskast ekki fullkomlega.

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Busilvex**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum á hettuglasinu og á öskjunni á eftir EXP.



Óopnuð hettuglös:  
Geymið í kæli (2°C – 8°C)

**Þynnt lausn:**

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir þynningu með glúkósa 5% eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, í 8 klst. eftir þynningu (þ.m.t. tíminn sem innrennslið tekur) þegar hún er geymd við 20°C±5°C eða í 12 klst. eftir þynningu þegar hún er geymd við 2°C - 8°C og eftir það í 3 klst. við 20°C±5°C (þ.m.t. tíminn sem innrennslið tekur). Má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Busilvex inniheldur

- Virka innihaldsefnið er búsulfan. Einn ml af þykkni inniheldur 6 mg búsulfan (60 mg í hettuglasinu). Eftir þynningu: einn ml af lausn inniheldur um það bil 0,5 mg af búsulfani.
- Önnur innihaldsefni eru dímetýlacetamíð og macrógól 400.

### Lýsing á útliti Busilvex og pakkningastærðir

Busilvex er innrennslisþykkni, lausn, og fæst í litlausum hettuglössum úr gleri. Hvert hettuglas inniheldur 60 mg af búsulfani.

Busilvex er fánlegt í fjölpakkningu sem inniheldur 2 pakkningar og hvor pakkning inniheldur 4 hettuglös.

Þegar búið er að þynna Busilvex er lausnin litlaus og tær.

### Markaðsleyfishafi:

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Laval  
Frakkland

### Framleiðandi:

FAREVA PAU  
FAREVA PAU I  
Avenue du béarn  
F-64320 Idron  
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}**

### Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

## LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN

### Busilvex 6 mg/ml, innrennslisþykkni, lausn

Búsúlfan

Lesið leiðbeiningarnar fyrir blöndun og gjöf á Busilvexi.

### 1. KYNNING

Busilvex er tær og litlaus lausn í 10 ml litlausum hettuglösom úr gleri (tegund I). Busilvex á að þynna fyrir notkun.

### 2. TILLÖGUR VARÐANDI ÖRUGGA MEÐHÖNDLUN

Hafa verður í huga starfsreglur varðandi meðferð og förgun krabbameinslyfja.

Fylgja verður ströngustu reglum um smitgát við alla meðferð, helst á að vinna við lóðrétt lagstreymi með öryggishlíf.

Eins og við á um önnur frumueitur verður að gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun Busilvex.

-Notkun hanska og hlífðarfatnaðar er ráðlögð.

-Komist Busilvex óþynnt eða þynnt í sneringu við húð eða slímhúð á samstundis að skola húð/slímhúð vandlega með vatni.

Útreikningar á magni Busilvex sem á að þynna og magni þynningarefnisins.

Fyrir notkun verður að þynna Busilvex með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf eða glúkósa 5% lausn fyrir stungulyf.

Magn þynningarefnisins verður að vera a.m.k. 10 sinnum rúmmál Busilvex til að tryggja að lokaþéttni búsúlfans verði u.þ.b. 0,5 mg/ml.

Magn Busilvex og þynningarefnisins sem á að nota er reiknað út á eftirfarandi hátt fyrir sjúkling sem vegur Y kg:

- Magn Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ mg/ml}} = A \text{ ml Busilvex sem á að þynna}$$

Y: Þyngd sjúklings í kg

D: Skammtur af Busilvex (sjá samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

- Magn þynningarefnis:

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

Til að blanda endanlega innrennslislausn er (A) ml af Busilvex bætt út í (B) ml af þynningarlausn (natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf eða glúkósa 5 % lausn fyrir stungulyf)

### Blöndun innrennslislausnarinnar

Busilvex verður að vera blandað af heilbrigðisstarfsfólki að viðhafðri smitgát.

- Nota á sprautu (ekki úr pólýkarbónati) með nál:
  - Það magn Busilvex sem á að nota verður að vera dregið upp úr hettuglasinu.
  - Innihaldi sprautunnar verður að vera dælt í innrennslispoka (eða sprautu) sem þegar hefur verið útbúinn með réttu magni af því þynningarefni sem á að nota. Busilvex verður ávallt að blanda út í þynningarlausnina en ekki þynningarlausninni út í Busilvex. Busilvex má ekki setja í innrennslispoka nema hann innihaldi annað hvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn fyrir stungulyf eða glúkósa 5% lausn fyrir stungulyf.
- Nauðsynlegt er að blanda lausnina vandlega með því að snúa nokkrum sinnum.

Eftir þynningu inniheldur 1 ml af lausninni 0,5 mg af búsuílfan.

Eftir þynningu er Busilvex tær og litlaus lausn.

#### Notkunarleiðbeiningar

Fyrir innrennslí og að því loknu á að skola æðalegginn með u.þ.b. 5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml lausn fyrir stungulyf (0,9%) eða glúkósa (5%) lausn fyrir stungulyf.

Eftirskolun má alls ekki fara fram í gegnum sama æðalegg og lyfjagjöfin þar sem hratt innrennslí Busilvex hefur ekki verið rannsakað og er ekki ráðlagt.

Innrennslístími fyrir allan Busilvex skammtinn sem var ávísaður verður að vera meiri en tveir eða þrjú klukkutímar eftir því hvaða undirbúningsmeðferð er beitt.

Lítið magn má gefa á 2 klst. með því að nota rafmagnsdælu. Í þeim tilvikum á að nota innrennslissett með litlu rúmmáli (þ.e. 0,3-0,6 ml) sem fyllt er með þynntri lausninni áður en Busilvex innrennslíð hefst og skola síðan með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða glúkósa (5%) stungulyfi, lausn.

Lyfið má alls ekki gefa samtímis öðru lyfi sem gefið er í bláæð.

Vegna ósamrýmanleika mega engir hlutar innrennslisbúnaðar sem notaður er með Busilvex innihalda pólýkarbónat.

Einnota. Aðeins á að nota tæra lausn og lausa við agnir.

#### Geymsluskilyrði

*Óopnuð hettuglös:*

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

*Þynnt lausn:*

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir þynningu með glúkósa 5% eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, í 8 klst. eftir þynningu (þ.m.t. tíminn sem innrennslíð tekur) þegar hún er geymd við 20°C ± 5°C eða í 12 klst. eftir þynningu þegar hún er geymd við 2°C - 8°C og eftir það í 3 klst. við 20°C ± 5°C (þ.m.t. tíminn sem innrennslíð tekur).

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota þynntu lausnina strax.

### **3. STARFSHÆTTIR VARÐANDI FÖRGUN**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumueitur.