

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Busulfan Fresenius Kabi 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, viskoosi liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Busulfaani annetaan ennen verta muodostavien kantasolujen siirtoa (HPCT).

Annostus

Busulfaani 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 busulfaanin 16. annoksesta (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat (0–17-vuotiaat)

Suosittelavat busulfaaniannokset:

<u>Potilaan paino (kg)</u>	<u>Busulfaaniannos (mg/kg)</u>
< 9	1,0
9 - < 16	1,2

<u>Potilaan paino (kg)</u>	<u>Busulfaaniannos (mg/kg)</u>
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 busulfaanin 16.annoksesta (ks. kohta 4.5).

Busulfaani 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 busulfaanilla ilman annosmuutoksia. Busulfaanin 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.

Busulfaani 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.
- Busulfaaniannos 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 + 0,91x (pituus sentteinä-152);

Ihannepaino naiset (kg) = 45 + 0,91x (pituus sentteinä-152).

Korjattu ihannepaino lasketaan seuraavasti:

Korjattu ihannepaino = Ihannepaino + 0,25 x (potilaan paino - 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

Busulfaanin käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole tehty tutkimuksia.

Varovaisuutta kuitenkin suositellaan, varsinkin vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia hoidettaessa (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Busulfaani on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

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

Valmisteen laimentaminen ennen antamista, ks. kohta 6.6.

Busulfaania 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 busulfaanin annostelua ja jatkuen 24 tuntiin asti viimeisen busulfaaniannoksen jälkeen

Aikuispotilaille ja pediatriisilla potilaille 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 busulfaaniannoksen 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

Busulfaanihoito aiheuttaa suosituksenmukaista annostusta ja antotapaa käytettäessä voimakkaan myelosuppression kaikilla potilailla. Potilaalle voi kehittyä vaikea granulositytopenia, trombosytopenia, anemia tai jokin niiden yhdistelmä. Veriarvoja kuten valkosolujen erittelylaskentaa ja trombosyyttiarvoja on seurattava tiheästi hoidon aikana ja toipumiseen asti.

Profylaktista tai empiiristä infektiolääkkeiden (bakteeri-, sieni-, virus-) käyttöä on harkittava infektioiden estämiseksi ja hoitamiseksi neutropeniavaiheen aikana. Trombosyyttien ja punasolujen määrää on ylläpidettävä, ja kasvutekijää, (esim. G-CSF, granulosityttiryhmiä 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). Trombosytopeniaa ($< 25 \times 10^9/l$ 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 trombosytopeniaa ($< 25 \times 10^9/l$ 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 busulfaania on käytettävä varoen tällaisilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

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, alkalista fosfataasia ja bilirubiinia säännöllisesti 28 päivää siirron jälkeen, jotta hepatotoksisuus havaittaisiin mahdollisimman aikaisin.

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

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

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

Busulfaanitutkimuksessa 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).

Busulfaanihoidon aikana on syytä seurata ajoittain potilaan munuaisten toimintaa (ks. kohta 4.8).

Suuriannoksen busulfaanihoidon yhteydessä on raportoitu kouristuksia. Suositeltuja busulfaaniannoksia on annettava erityisen varovasti potilaille, joilla on aikaisemmin ollut kouristuksia. Näille potilaille on annettava asianmukainen antikonvulsanttiprofylaksi. Aikuisilla ja lapsilla tehdyissä tutkimuksissa kaikki busulfaania koskevat tiedot on saatu käytettäessä samanaikaisesti fenytoiinia tai bentsodiatsepiineja estämään kouristuksia. Näiden antikonvulsanttien 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 busulfaania 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 busulfaani saattaa aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden. Premenopausaalisilla naisilla ilmenee yleisesti munasarjojen toiminnan heikkenemistä, vaihdevuosisoireita ja amenorreaa. Yhdellä esimurrosikäisellä työllä 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 suuriannoksena esihoitona busulfaanin ja jonkin muun esihoitolääkkeen 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 tapauksertomuksissa 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, joilla 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.

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

Parasetamolin 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.

Busulfaania koskevassa 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 antikongulsanttina 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 5 HT₃-antiemeettiä kuten ondansetronia tai granisetronia, ei ole todettu yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat saada lapsia

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

Raskaus

Verta muodostavien kantasolujen siirto on vasta-aiheinen raskauden aikana, ja siksi myös busulfaani 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 synnyttäisiä epämuodostumia pieniannoksisen oraalisen busulfaanihoidon yhteydessä, mutta ei välttämättä vaikuttavan aineen takia, ja altistukseen viimeisellä raskauskolmanneksella voi liittyä sikiön kasvun hidastumista.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Busulfaani 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

Busulfaani yhdistelmähoitona syklofosfamidin tai melfalaanin kanssa

Aikuiset

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

Veri ja imukudos

Myelosuppressio ja immunosuppressio olivat valmisteluhoidon 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

Busulfaanitutkimuksissa 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 allogeenisen 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) allogeenisen siirron yhteydessä. Todetut VOD:t eivät johtaneet kuolemaan eivätkä olleet vakavia ja potilaat toipuivat niistä kaikissa tapauksissa.

Busulfaani yhdistelmähoitona fludarabiinin kanssa (FB)

Aikuiset

Busulfaanin ja fludarabiinin yhdistelmähoiton (FB) turvallisuusprofiilia on tutkittu kliinisistä tutkimuksista julkaistuihin tietoihin perustuvassa kevytesihoidon koskevassa haittavaikutuskatsauksessa. Näissä tutkimuksissa yhteensä 1 574 potilasta sai FB-kevytesihoidon 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 infektiöhaittavaikutukset 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 esihoito-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 kystiittiä, 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 yleisimmän ilmoitetun syytä olivat infektio/sepsis, käänneishyljintä, keuhkosairaudet ja eri elinten vajaatoiminta.

Haittavaikutustaulukko

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 ilmoitetut haittavaikutukset on ilmoitettu taulukoissa kohdassa ”tuntematon”.

Busulfaani yhdistelmähoitona syklofosfamidin tai melfalaanin kanssa

Useammin kuin yksittäistapauksena sekä aikuisilla että pediatriassa potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden perusteella. Haittavaikutukset 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	Allerginen reaktio			
Umpieritys				Hypogonadismi* *
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus Hyperglykemia Hypokalsemia Hypokalemia Hypomagneesemia Hypofosfatemia	Hyponatremia		
Psyykkiset häiriöt	Ahdistus Masennus Unettomuus	Sekavuus	Delirium Hermostuneisuus Hallusinaatiot Kiihtymys	
Hermosto	Päänsärky Huimaus		Kouristuskohtaus Enkefalopatia Aivoverenvuoto	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
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**
Ruoansulatus- elimistö	Suutulehdus Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatushäiriö Nesteen kertyminen vatsaonteloon Ummetus Anusvaiva	Veren oksentaminen Suolentukkeuma Ruokatorven tulehdus	Ruoansulatus- kanavan verenvuoto	Hampaiden hypoplasia**
Maksa ja sappi	Hepatomegalia Keltaisuus	Maksan veno- okklusiivinen sairaus*		
Iho ja ihonalainen kudos	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 Munasarjatoimin nan hiipuminen **

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkouden tunne Vilunväreet Kuume Rintakipu Turvotus Yleinen turvotus Kipu Injektiokohdan kipu tai tulehdus Mukosiitti			
Tutkimukset	Kohonneet transaminaasiarvot Kohonnut bilirubiini Kohonnut GGT Kohonnut alkaalinen fosfataasi Painonnousu Epänormaalit hengitysäänet 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

Busulfaani yhdistelmähoitona fludarabiinin kanssa (FB)

Seuraavassa taulukossa esitettyjen hättävien vaikutusten 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 hättävien vaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden perusteella.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Tuntematon*
Infektiot	Virusinfektiot CMV-infektion uudelleenaktivoituminen EBV-infektion uudelleenaktivoituminen Bakteeri-infektiot	Invasiiviset sieninfektiot 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 luokittelemattomat]	Aivoverenvuoto Enkefalopatia

Sydän			Eteisvärinä
Verisuonisto		Hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkoverenvuoto	Hengitysvajaus
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Stomatiitti		Ruoansulatuskanavan verenvuoto Hampaiden hypoplasia*
Maksa ja sappi	Veno-okklusiivinen maksasairaus		Ikterus Maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma	
Munuaiset ja virtsatiet	Hemorraginen kystiitti**	Munuaissairaus	Oliguria
Yleisoireet ja antopaikassa 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 tutkimuskeskusten 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 ruoansulatuselimiin.

Busulfaanille ei ole muuta tunnettua vastalääkettä kuin verta muodostavien kantasolujen siirto.

Jos kantasolusiirtoa ei tehdä, busulfaanin 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 busulfaanin 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: Solunsalpaajat, alkyloivat lääkeaineet, alkyylisulfonaatit, ATC-koodi: L01AB01

Vaikutusmekanismi

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

Busulfaani yhdistelmähoitona syklofosamidin kanssa

Aikuiset

Ennen tavanomaista allogeenista ja/tai autologista verta muodostavien kantasolujen siirtoa toteutetun BU/Cy2-hoidon eli busulfaanin ja syklofosamidin 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 syklofosamidia 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 busulfaaniin 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 (busulfaanin ja syklofosamidin yhdistelmähoiton) tai BuMel-hoidon (eli busulfaanin 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.

Busulfaani yhdistelmähoitona fludarabiinin kanssa (FB)

Aikuiset

Busulfaanin 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 busulfaanihoitoa). Tässä tutkimuksessa kantasolut itivät kaikilla potilailla yhtä lukuun ottamatta, ja itämiseen kuluneen ajan mediaani oli 15 vrk (vaihteluväli 10–23 vrk) allogeenisen kantasolusiirron jälkeen. Neutrofiilivarvojen korjautumisen kumulatiivinen ilmaantuvuus päivän 28 kohdalla oli 98,8 % (95 % lv 85–99,9 %). Trombosyyttien itämisaikan 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

Busulfaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu. Biotransformaatiota ja eliminaatiota koskevat tiedot perustuvat oraalisen busulfaanin käyttöön.

Farmakokinetiikka aikuisilla

Imeytyminen

Laskimonsisäisesti annetun busulfaanin farmakokinetiikkaa tutkittiin 124 arviointikelpoisella 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 elimistöissä 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 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$ antokertaa kohden (vastaten 3 600–6 000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$ 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 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$) ja ainakin 80 % oli aiotulla terapeuttisella alueella (900–1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). Osuvuus terapeuttiselle alueelle on samaa luokkaa laskimoon kerran vuorokaudessa annetun 3,2 mg/kg busulfaaniannoksen jälkeen, jolloin vuorokausialtistus oli 3 600–6 000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$.

Eriyiset 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.

Pediatriiset 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 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). Kuitenkin alle 9 kg painavilla lapsilla oli suurempi vaihtelu, jonka takia 60 %:lla lapsista pitoisuus oli terapeuttisella alueella (900–1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). 40 %:lla alle 9 kg painavista lapsista AUC jakaantui tasaisesti toivottujen raja-arvojen ala- ja yläpuolella, eli 20 % < 900 ja 20 % > 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$, kun oli annettu 1 mg/kg. Näin ollen alle 9 kg 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 siirren toiminta antaa olettaa, että kohde-AUC:t ovat oikeat. VOD ei liittynyt ylialtistukseen. 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 *Salmonella typhimurium* -bakteereihin, banaanikärpäsiin (*Drosophila melanogaster*) ja ohraan. Busulfaani on aiheuttanut kromosomivirheitä *in vitro* (jyrsijöillä ja ihmisoluissa) 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 painon nousussa ja kasvussa. Tiineillä rotilla busulfaani on aiheuttanut steriiliyttä sekä uros- että naarassikiöillä kivesten ja munasarjojen sulusolujen puuttumisen takia. Busulfaanin on todettu aiheuttavan steriiliyttä jyrsijöille. 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 naarasjyrsijöiden 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 busulfaanin käytön yhteydessä ei saa käyttää mitään polykarbonaattia sisältäviä infuusiövälineitä.

6.3 Kesto aika

Injektiopullot
2 vuotta

Laimennettu liuos

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

- 8 tuntia (infuusioaika mukaan lukien) laimennuksen jälkeen, kun se säilytetään $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$
- 12 tuntia laimennuksen jälkeen, kun se säilytetään $2\text{ °C}-8\text{ °C}$, ja tämän jälkeen säilytetään 3 tuntia, kun se säilytetään $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ (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 ($2\text{ °C}-8\text{ °C}$).

Laimennettu liuos ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, kirkaassa lasisessa injektiopullossa (tyyppi I), jossa teflonpäällysteinen kumisuljin ja sen päällä repäistävä alumiinisineti. Jokainen injektiopullo on pakattu kutistemuoviseen suojakalvoon.

Pakkauskoko

Yksi pakkaus sisältää 8 injektiopulloa (kahdeksan koteloa, jossa yksi injektiopullo).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Busulfan Fresenius Kabin valmistaminen

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

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

Kuten muidenkin solumyrkkyjen suhteen, busulfaaniliuosta käsiteltäessä ja valmistettaessa on oltava varovainen:

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

Laimennettavan Busulfan Fresenius Kabin ja laimennusliuoksen määrän laskeminen

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

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

Jos potilaan paino on Y kg, Busulfan Fresenius Kabin ja laimennusliuoksen määrä lasketaan seuraavasti:

- Busulfan Fresenius Kabin määrä:

Y (kg) x D (mg/kg)

_____ = A ml Busulfan Fresenius Kabin laimennettavaksi

6 (mg/ml)

Y: potilaan paino kiloina

D: busulfaaniannos (ks. kohta 4.2)

- Laimennusliuoksen määrä:

$(A \text{ ml Busulfan Fresenius Kabia}) \times (10) = B \text{ ml laimennusliosta}$

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

Infuusionesteen valmistaminen

- Busulfan Fresenius Kabin saa valmistaa vain terveydenhuollon ammattilainen ja siinä on noudatettava steriiliä siirtotekniikkaa. Käyttämällä neulalla varustettua ruiskua (ei polykarbonaattia):
 - laskettu määrä Busulfan Fresenius Kabia otetaan injektiopullosta.
 - siirrä ruiskun sisältö i.v.-pussiin (tai ruiskuun), jossa on jo laskettu määrä laimennusainetta. Busulfan Fresenius Kabi on lisättävä aina laimennusliukseen eikä päinvastoin. Busulfan Fresenius Kabia ei saa siirtää 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 Busulfan Fresenius Kabi 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 busulfaanin antamista nopeana infuusiona ei ole tutkittu eikä sitä suositella.

Koko määrätty busulfaaniannos on annettava kahden tai kolmen tunnin kuluessa käytettävästä esihoito-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 busulfaani-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.

Busulfaanin käytön yhteydessä ei saa käyttää polykarbonaattia sisältäviä infuusiovälineitä. Vain kirkas liuos, jossa ei näy hiukkasia, on käyttökelpoinen.

Busulfaani on vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/951/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.9.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.6.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

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 (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Saksa

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)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS, jossa 8 injektiopulloa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Busulfan Fresenius Kabi 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

Apuaineet: dimetyyliasetamidi ja makrogoli 400.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

8 injektiopulloa (10 ml)

60 mg/injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimentamisen jälkeen.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/951/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, jossa 1 injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Busulfan Fresenius Kabi 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

Apuaineet: dimetyyliasetamidi ja makrogoli 400.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo (10 ml).

60 mg/injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimentamisen jälkeen.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/951/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml steriili konsentraatti
busulfaani
IV laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

60 mg/10 ml

6. MUUTA

Sytostaatti

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Busulfan Fresenius Kabi 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. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Busulfan Fresenius Kabi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Busulfan Fresenius Kabia
3. Miten Busulfan Fresenius Kabia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Busulfan Fresenius Kabin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Busulfan Fresenius Kabi on ja mihin sitä käytetään

Tämä lääke sisältää vaikuttavana aineena busulfaania, joka kuuluu alkyloiviksi aineiksi kutsuttuun lääkeryhmään. Busulfan Fresenius Kabi tuhoaa alkuperäisen luuytimen ennen kudossiirtoa.

Busulfan Fresenius Kabia käytetään aikuisilla, vastasyntyneillä, lapsilla ja nuorilla **kantasolusiirtoa edeltävänä hoitona.**

Aikuisilla Busulfan Fresenius Kabia käytetään syklofosfamidiin tai fludarabiiniin yhdistettynä.

Vastasyntyneillä, lapsilla ja nuorilla tätä lääkettä 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 Busulfan Fresenius Kabia

Älä käytä Busulfan Fresenius Kabia

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

Varoitukset ja varotoimet

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

On mahdollista, että Busulfan Fresenius Kabi 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 Busulfan Fresenius Kabi

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Busulfan Fresenius Kabilla voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

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

Parasetamolien käytössä 72 tuntia ennen tai Busulfan Fresenius Kabin 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. Busulfan Fresenius Kabia saavien naisten on vältettävä raskaaksi tuleamista hoidon aikana ja vielä 6 kk ajan sen jälkeen.

Imetys on lopetettava ennen Busulfan Fresenius Kabi -hoidon aloittamista.

Tehokasta ehkäisymenetelmää on käytettävä, jos jompikumpi kumppaneista saa Busulfan Fresenius Kabia.

Voi olla, ettet tule enää raskaaksi Busulfan Fresenius Kabi -hoidon jälkeen (tulet hedelmättömäksi). Jos lasten saaminen askarruttaa sinua, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen hoitoa. Busulfan Fresenius Kabi voi myös aiheuttaa vaihdevuosisoireita ja estää murrosiän alkamisen murrosikästä nuoremmilla tytöillä.

Busulfan Fresenius Kabi -hoitoa saavia miehiä kehoitetaan välttämään siittämästä lasta hoidon aikana ja 6 kuukauden kuluessa sen jälkeen.

3. Miten Busulfan Fresenius Kabia käytetään

Annos ja antotapa

Busulfan Fresenius Kabi –annos lasketaan potilaan painon mukaan.

Aikuiset:

Busulfan Fresenius Kabi yhdessä syklofosfamidin kanssa

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

Busulfan Fresenius Kabi yhdessä fludarabiinin kanssa

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

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

Suositeltu Busulfan Fresenius Kabi -annos yhdistettynä syklofosfamidiin tai melfalaaniin lasketaan painon mukaan, ja annos on 0,8–1,2 mg/kg.

Lääkkeet ennen Busulfan Fresenius Kabin antamista:

Ennen kuin sinulle annetaan Busulfan Fresenius Kabia, saat

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Busulfan Fresenius Kabi voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset:

Busulfaanihoidon tai siirtotoimenpiteen yhteydessä esiintyviä vakavimpia haittavaikutuksia voivat olla verisolujen määrän väheneminen (lääkkeen haluttu vaikutus, jolla sinut valmistellaan siirtoinfuusiota varten), infektio, maksahäiriöt kuten maksalaskimon tukos, käänteishyljintä (siirre hyökkää elimistöäsi vastaan) tai keuhkokomplikaatiot. Keskustele heti lääkärin kanssa, jos sinulla on jokin seuraavista oireista. Lääkärisi seuraa koko ajan veriarvojasi ja maksan entsyymejä näiden haittavaikutusten varalta.

Muita haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 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, epänormaalit hengitysäänet. **Ruoansulatuskanava:** pahoinvointi, suun limakalvojen tulehdus, oksentelu, vatsakipu, ripuli, ummetus, närästys, peräaukon vaivat, neste vatsassa. **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 henkilöllä 10:stä):

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 lamaaneminen, verioksenukset. **Iho:** ihon värimuutokset, ihon punaisuus, ihon hilseily. **Munuaiset:** veren typpiyhdisteiden lisääntyminen, kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, munuaishäiriö.

Melko harvinainen (voi esiintyä 1 henkilöllä 100:sta):

Hermosto: houretila, hermostuneisuus, aistiharhat, agitaatio, poikkeava aivotoiminta, aivoverenvuoto ja kouristukset. **Verenkiertoelimistö:** reisivaltimotukos, lisälyönnit, sykkeen harveneminen, nesteen tiihyminen hiussuonista (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.

Epätäydellinen hampaiden kehitys.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

5. Busulfan Fresenius Kabin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot:

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Laimennettu liuos:

Glukoosi-injektionesteeseen (5 %) tai natriumkloridi-injektionesteeseen 9 mg/ml (0,9 %) laimennetun injektioesteen kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen stabiilius on osoitettu 8 tunnin ajan (tiputukseen käytetty aika mukaan lukien) laimennuksen jälkeen kun sitä on säilytetty 25 °C ± 2 °C tai 12 tunnin ajan, kun sitä on säilytetty 2–8 °C ja sen jälkeen 3 tunnin ajan 25 °C ± 2 °C (tiputukseen käytetty aika mukaan lukien). Ei saa jäätyä.

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 Busulfan Fresenius Kabi 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 pakkauskoot

Busulfan Fresenius Kabi koostuu infuusiokonsentraatista liuosta varten. Laimennettuna Busulfan Fresenius Kabi on kirkas, väritön, viskoosi neste.

Busulfan Fresenius Kabi toimitetaan värittömissä lasisissa injektiopulloissa, kukin injektiopullo sisältää 60 mg busulfaania. Jokainen injektiopullo on pakattu kutistemuoviseen suojakalvoon.

Kukin injektiopullo sisältää 10 ml konsentraattia.

Pakkauskoko

Yksi pakkaus sisältää 8 injektiopulloa (kahdeksan koteloa, jossa yksi injektiopullo).

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJEET

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten busulfaani

Lue nämä ohjeet ennen Busulfan Fresenius Kabin valmistusta ja antamista.

1. LÄÄKEMUOTO

Busulfan Fresenius Kabi toimitetaan kirkkaana, värittömänä, viskoosina liuoksena 10 ml:n kirkkaissa, värittömissä I-tyyppin lasisissa injektiopulloissa. Busulfan Fresenius Kabi 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, busulfaaniliuosta käsiteltäessä ja valmistettaessa on oltava varovainen:

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

Laimennettavan Busulfan Fresenius Kabin ja laimennusliuoksen määrän laskeminen

Busulfan Fresenius Kabi on laimennettava ennen käyttöä joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 5 % glukoosiliuoksella.

Laimennusliuoksen määrän on oltava 10 kertaa konsentraatin määrä, jotta Busulfan Fresenius Kabin lopullinen pitoisuus olisi noin 0,5 mg/ml.

Jos potilaan paino on Y kg, Busulfan Fresenius Kabin ja laimennusliuoksen määrä lasketaan seuraavasti:

- Busulfan Fresenius Kabin määrä:

$$Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)} \\ \underline{\hspace{2cm}} = A \text{ ml Busulfan Fresenius Kabia laimennettavaksi}$$

6 (mg/ml)

Y: potilaan paino kiloina

D: busulfaaniannos (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

- Laimennusliuoksen määrä:

$$(A \text{ ml Busulfan Fresenius Kabia}) \times (10) = B \text{ ml laimennusliosta}$$

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

Infuusionesteen valmistaminen

Busulfan Fresenius Kabin saa valmistaa vain terveydenhuollon ammattilainen ja siinä on noudatettava steriiliä siirtotekniikkaa.

- Käyttämällä neulalla varustettua ruiskua (ei polykarbonaattia):
 - laskettu määrä konsentraattia otetaan injektiopullosta.
 - siirrä ruiskun sisältö i.v.-pussiin (tai ruiskuun), jossa on jo laskettu määrä laimennusainetta. Busulfan Fresenius Kabi on lisättävä aina laimennusliuokseen eikä päinvastoin. Busulfan Fresenius Kabia ei saa siirtää i.v.-pussiin, jossa ei ole 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 5 % glukoosiliuosta.
- Laimennettu liuos on sekoitettava hyvin kääntämällä ylösalaisin monta kertaa.

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

Laimennettu Busulfan Fresenius Kabi on kirkas, väritön neste.

Käyttöohjeet

Ennen jokaista infuusiota ja sen jälkeen huuhtelee infuusiolaitteisto joko 5 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 5 % glukoosiliuoksella.

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

Koko määrätty busulfaaniannos on annettava kahden tai kolmen tunnin kuluessa käytettävästä esihoito-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 busulfaani-infusoinnin aloittamista ja ruisku huuhdellaan sen jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai (5 %) glukoosiliuoksella.

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

Yhteensopimattomuuden vuoksi busulfaanin käytön yhteydessä ei saa käyttää mitään polykarbonaattia sisältäviä infuusiovälineitä.

Vain yhtä käyttökertaa varten. 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 %) laimennetun injektionesteen kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen stabiilius on osoitettu 8 tunnin ajan (tiputukseen käytetty aika mukaan lukien) laimennuksen jälkeen kun se on säilytetty 25 °C ± 2 °C tai 12 tunnin ajan, kun se on säilytetty 2–8 °C ja sen jälkeen 3 tunnin ajan 25 °C ± 2 °C (tiputukseen käytetty aika mukaan lukien).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti laimennuksen jälkeen.

Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä normaalisti saa ylittää edellä mainittuja olosuhteita, kun laimennus on tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennettu liuos ei saa jäättyä.

3. LÄÄKKEEN HÄVITTÄMINEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä voimassa olevien sytotoksisia aineita koskevien määräysten mukaisesti.