

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

## 1. HEITI LYFS

Busulfan Fresenius Kabi 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, seigfljótandi lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Búsúlfan, sem fylgt er eftir með cýklofosfamíði (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)).

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Gjöf búsúlfans á að vera undir eftirliti sérfræðings sem hefur reynslu í undirbúningsmeðferð fyrir stofnfrumnaígræðslu.

Búsúlfan er gefið fyrir stofnfrumnaígræðslu (HPCT).

#### Skammtar

#### Búsúlfan ásamt cýklófosfamíði eða melphalani

#### *Handa fullorðnum*

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 búsúlfans (sjá kafla 4.5).

### Börn (0-17 ára)

Ráðlagður Busulfan skammtur:

<u>Líkamsþyngd (kg)</u>	<u>Busulfan skammtur (mg/kg)</u>
< 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 (BuCy4) eða
- einni gjöf 140 mg/m<sup>2</sup> Melphalan (BuMel)  
gjöf hafin a.m.k. 24 klst. eftir gjöf 16. skammts búsúlfans (sjá kafla 4.5).

Busulfan 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 búsúlfani án þess að skömmtum hafi verið breytt. Samt sem áður eru aðeins takmarkaðar upplýsingar varðandi örugga notkun búsúlfans hjá sjúklingum eldri en 60 ára fyrir hendi. Nota á sömu skammta (sjá kafla 5.2) handa öldruðum og fyrir fullorðna (< 50 ára).

### Busulfan 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 Busulfan 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 fánlegar.

### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Búsúlfan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lifrabílan. Gæta skal varúðar, sérstaklega hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

### Lyfjagjöf

#### Busúlfan er til notkunar í bláæð.

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

Lyfið verður að þynna fyrir gjöf. Endanleg þéttni ætti að vera u.þ.b. 0,5 mg/ml búsúlfans. Búsúlfan á að gefa með innrennsli í hollegg í miðlægri bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Búsúlfan á ekki að gefa með hraðri inndælingu í bláæð með *hleðsluskammti* eða í útlægar æðar.

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

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

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 búsúlfani 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 hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Meðgangna (sjá kafla 4.6).

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

Afleiðing búsúlfanmeðferðar hjá öllum sjúklingum eftir ráðlagða skammta og meðferðaráætlun er djúpstæð mergbæling. Alvarleg kyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi og eitthvert sambland af þessu getur komið fram. Meðan á meðferð stendur og þar til bata er náð þarf að gera blóðkornatalningu reglulega, m.a. deilitalningu 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 hlutleysiskyrningafæð stendur. Gefa á blóðflögur og rauð blóðkorn og einnig vaxtarþætti svo sem örvun kjörnungaklasa G-CFS eins og þörf er á.

Hjá fullorðnum var heildarfjöldi hlutleysiskyrninga  $< 0,5 \times 10^9/l$ , 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 hlutleysiskyrningafæðar 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 hlutleysiskyrninga  $< 0,5 \times 10^9/l$ , 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 (< 25x10<sup>9</sup>/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 plasmabéttni 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 búsuílfan sem þætti í aðlögunarmeðferð fyrir HPCT í börnum með beinmergsbilun (Fanconi's anemia). Þess vegna ætti að fara varlega í að ávísa búsuílfani handa þannig sjúklingum.

### Skert lifrarstarfsemi

Búsuílfan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lifrabilun. Þar sem búsuílfan umbrotnar aðallega í lifur, þarf að gæta varúðar þegar búsuílfan 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 bílírúbíni í sermi í 28 daga eftir ígræðslu svo unnt sé að greina hugsanleg eituráhrif á lifur nógu snemma.

Lifrabláæðateppusjúkdómur (Hepatic Veno Occlusive Disease (HVOD)) er aðal fylgikvillinn sem getur komið fram meðan á meðferð með búsuílfan 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 búsuílfans (72 klst. fyrir gjöf) eða samtímis gjöf búsuílfans því parasetamól getur hugsanlega dregið úr umbroti búsuílfans (sjá kafla 4.5).

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

Í rannsókn með búsuílfani var greint frá bráðri andnauð (acute respiratory distress syndrome) ásamt öndunarbílun sem tengist bandvefsmyndun í lungum (interstitial pulmonary fibrosis) hjá einum sjúklingi sem lést, þótt engar augljósar sjúkdómsfræðilegar orsakir hafi verið skilgreindar. Auk þess getur búsuílfan 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 búsuílfan stendur (sjá kafla 4.8).

Greint hefur verið frá krömpum samfara búsuílfanmeðferð með stórum skömmtum. Gæta þarf sérstakrar varúðar þegar sjúklingar með sögu um krampa fá ráðlagða skammta af búsuílfan. Sjúklingar eiga að fá viðeigandi fyrirbyggjandi krampastillandi meðferð. Í rannsóknum á fullorðnum og börnum fengust upplýsingar um búsuílfan þegar það var notað samhliða fyrirbyggjandi krampastillandi meðferð þ.e. annað hvort með fenýtóíni eða benzodíazepíni. Áhrif þessara krampastillandi lyfja á lyfjahvörf búsuílfans 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 búsuílfan verið flokkað sem krabbameinsvaldandi hjá mönnum samkvæmt International Agency for Research on Cancer (IARC). WHO hefur dregið þá ályktun að tengsl séu á milli búsuílfans og krabbameins. Ýmiss konar afbrigðileiki frumna kom í ljós hjá sjúklingum með hvítblæði sem fengu búsuílfan, sumir fengu krabbamein. Talið er að búsuílfan geti valdið hvítblæði.

### Frjósemi

Búsuílfan getur haft skaðleg áhrif á frjósemi. Því er körlum sem meðhöndlaðir eru með búsuílfan 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 búsuílfan meðferð getur hugsanlega valdið varanlegri ófrjósemi.

Bæling á eggjastokkum og tíðateppa með tíðabrigðum hjá konum á frjósemisaldri er algeng. Búsúlfanmeðferð 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 kven- og karlnagðýrum (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Greint hefur verið frá segaöræðakvilla (thrombotic microangiopathy) eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (HCT), þar á meðal tilfellum sem leiddu til dauða, eftir háskammta undirbúningsmeðferð þar sem búsúlfan 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 búsúlfan stungulyfs og ítrakónazóls eða metrónídazóls. Í birtum rannsóknum á fullorðnum hefur komið fram að þegar ítrakónazól er gefið sjúklingum sem fá stóra skammta af búsúlfani geti dregið úr úthreinsun búsúlfans. Í útgefnum heimildum hefur einnig verið greint frá hækkuðum gildum búsúlfans í plasma eftir gjöf metrónídazóls. Fylgjast skal náið með sjúklingum til að koma í veg fyrir búsúlfaneitrun þegar ítrakónazól eða metrónídazól er gefið samhliða búsúlfani.

Engar milliverkanir komu fram þegar búsúlfan var gefið samhliða flúkónazóli (sveppalyf).

Í rannsóknum á fullorðnum hefur verið greint frá að ketóbemidón (verkjalyf) geti tengst hárrí þéttni búsúlfans í plasma. Því er ráðlagt að gæta varúðar þegar þessi efni eru gefin í einu.

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

Ekkert sameiginlegt umbrotsferli er á milli búsúlfans og flúdarabíns.

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

Greint hefur verið frá í sambandi við BuMel meðferðarlotu hjá börnum að ef Melphalan er gefið innan 24 klst. eftir síðustu inntöku búsúlfans geti það haft áhrif á framvindu eiturverkana.

Aukin útsetning fyrir búsúlfani hefur komið í ljós við samhliðagjöf búsúlfans og deferasírox. Verkunarmátinn á bak við milliverkunina hefur ekki verið skýrður að fullu. Mælt er með því að fylgjast reglulega með plasmabéttni búsúlfans og, ef nauðsyn krefur, aðlaga skammt búsúlfans hjá sjúklingum sem fá eða hafa nýlega fengið meðferð með deferasíroxi.

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

Sjúklingar sem tóku þátt í klínískum rannsóknum með inngjöf búsúlfans í bláæð fengu annað hvort fenýtóín eða benzódíazepín sem fyrirbyggjandi meðferð við krömpum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

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

Engar vísbendingar eru um hvötunar-áhrif fenýtóíns í gögnum um búsúlfan. Í II. stigs klínískri rannsókn var lagt mat á áhrif fyrirbyggjandi krampastillandi meðferðar á lyfjahvörf búsúlfans eftir inngjöf í bláæð. Í rannsókninni fengu 24 fullorðnir sjúklingar klónazepam (0,025-0,03 mg/kg/sólarhring 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 búsuífans eftir inngjöf í bláæð hvort sem um meðferð með fenýtóíni eða clónazepamí er að ræða og því er þéttni búsuífans 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 búsuífani.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### 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.

##### Meðganga

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

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

##### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort búsuífani eða DMA skiljist út í brjóstmjólk. Þar sem sýnt hefur verið fram á æxlismyndandi áhrif búsuífans í rannsóknum á mönnum og dýrum á að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með búsuífani stendur.

##### Frjósemi

Búsuífani 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 frostgeymslu á sæði fyrir lyfjameðferð, hafandi í huga mögulega óafturkræfa ófrjósemi (sjá kafla 4.4)

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi

##### *Busulfan í samsetningu með cýklófosfamíði eða melphalani*

##### *Fullorðnir*

Upplýsingar um aukaverkanir eru fengnar úr tveimur klínískum rannsóknum (n=103) með Busulfan. Litið er á alvarleg eitúrahrif 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 var það aðalorsakavaldur sjúkdómsástands og dánartíðni einkum þegar um ósamgena ígræðslu var að ræða.

##### *Blóð og eitlar*

Mergbæling og ónæmisbæling eru þau áhrif sem sást 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, greint var frá 3 dauðsföllum.

### *Sýkingar af völdum baktería og sníkjudýra*

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

### *Lifur og gall*

15% af alvarlegum aukaverkunum tengdust eituráhrifum á lifur. Lifrarbláæðateppusjúkdómur (HVOD) er þekktur sem hugsanlegur fylgikvilli 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%) 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.

### *Öndunarfæri brjósthol og miðmæti*

Í Busulfan rannsóknunum var greint frá einu tilviki um heilkenni bráðrar andnauðar sem leiddi til dauða með öndunarbílun sem tengdist bandvefsmýndun í lungum.

### Börn

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

### *Ónæmiskerfi*

Niðurstöðum vegna tíðni bráðrar hýsilssóttar (a-GVHD) var safnað saman 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%. Greint var frá lifrarbláæðateppusjúkdómi (HVOD) hjá 15% (4/27) sem fengu samgena ígræðslu og hjá 7% (2/28) sem fengu ósamgena ígræðslu. Lifrarbláæðateppusjúkdómur var hvorki banvænn né alvarlegur og hjaðnaði í öllum tilvikum.

### Busulfan í samsetningu með flúdarabíni (FB)

#### *Fullorðnir*

Upplýsingar um öryggi búsúlfans 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 líffærabilun.

### Töflur yfir aukaverkanir

Skilgreining á tíðni aukaverkana: 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 sem komið hafa fram eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp í töflunni með „tíðni ekki þekkt“.

### *Busulfan í samsetningu með cyklófosfamíði eða melphalani*

Aukaverkanir þær sem greint var frá hjá fullorðnum og börnum oftast en einu sinni eru taldar upp hér að neðan, eftir líffærakerfum og eftir 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**

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	Lystarleysi Blóðsykurhækkun Blóðkalsíumlækkun Blóðkalíumlækkun Blóðmagnesíumlækkun Blóðfosfatlækkun	Blóðnatríumlækkun		
Gedræn 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	Háþrýstingur Lágþrýstingur Segamyndun Æðavíkkun		Segamyndun í slagæð í læri Háræðaleki (capillary leak syndrome)	
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti	Andnauð Blóðnasir Hósti Hiksti	Oföndun Öndunarbílun Blæðing frá lungnablöðrum Astmi Lungnasamfall Fleiðruvökvi	Vefildisskortur	Millivefs-lungna-sjúkdómur**
Meltingarfæri	Munnbólga Niðurgangur Kviðverkur Ógleði Uppköst Meltingartruflanir Skinuholsvökvi Hægðatregða Óþægindi í endaparmi	Blóðug uppköst Garnastífla Vélindisbólga	Blæðing frá meltingarvegi	Vanþroskun tanna**

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Lifur og gall	Lifrarstækkun Gula	Lifrarbláæðateppu- sjúkdómur**		
Húð og undirhúð	Útbrot Kláiði Hárlos	Hreistrun Roði Truflun á litarefni (pigmentation disorder)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir Bakverkur Liðverkir			
Nýru og þvaghæri	Þvaglátstregða Þvagþurrð	Blóð í þvagi 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 fösfatösum Þyngdaraukning Óeðlileg hljóð við öndun Hækkað kreatínín	Aukning á köfnunarefni í blóði Minnkað útfallsbrot		

\*Lifrarbláæðateppusjúkdómur er algengari hjá börnum

\*\*greint frá eftir markaðssetningu búsuílfans til notkunar í bláæð

\*\*\*greint frá eftir markaðssetningu búsuílfans til inntöku

#### Busulfan í samsetningu með flúdarabíni (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 búsuílfans 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		Háprýstingur	
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti		Lungnablæðing	Öndunarbílun
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst Niðurgangur Munnbólga		Blæðing frá meltingarvegi Vanþroskun tanna*
Lifur og gall	Lifrabláæðateppusjúkdómur		Gula Lifrarsjúkdómar
Húð og undirhúð		Útbrot	
Nýru og þvægfæri	Blæðingarblöðrubólga**	Nýrnasjúkdómur	Þvagþurrð
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Slím bólga		Þróttleysi Bjúgur Verkur
Rannsóknaniðurstöður	Hækkaðir transamínasar Aukið bilirúbin Aukning á alkalískum fosfatösum	Hækkað kreatín	Hækkun á laktat dehydrógenasa 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 Ofskömmun

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

Ekkert þekkt mótefni er til fyrir búsúlfan annað en stofnfrumnaígræðsla. Ef ekki væri um stofnfrumnaígræðslu að ræða væri um ofskömmun búsúlfans að ræða við ráðlagðan skammt búsúlfans. Fylgjast þarf náið með blóðgildum og veita kröftuga stuðningsmeðferð eftir þörfum. Greint hefur verið frá tveimur tilvikum þar sem unnt hefur verið að fjarlægja búsúlfan með himnuskilun, þannig að himnuskilun er hugsanleg við ofskömmun. Þar sem búsúlfan umbreytist með því að tengjast glútatíoni, má leiða hugann að glútatíongjöf.

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, alkýlerandi efni, alkýlsúlfónöt, ATC-flokkur: L 01 A B 01).

#### Verkunarháttur

Búsúlfan er kröftugt efni með eituráhrif á frumur með 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 cýklófosamíði*

#### *Fullorðnir*

Upplýsingar um öryggi og áhrif búsúlfans í samsettri BuCy2 meðferð 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 mergfrumna (myelodysplastic syndrome).

Sjúklingar fengu 0,8 mg/kg búsúlfan með innrennsli á 6 klst. fresti, í allt að 16 skammta og síðan 60 mg/kg af cýklófosamíð einu sinni á dag í 2 daga (BuCy2 meðferð).

Aðal breyturnar hvað varðar verkun í þessum rannsóknum voru mergeyðing, ígræðsla, versnun og lifun.

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

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 dagar (8-19 dagar) hjá sjúklingum sem fengu samgena ígræðslu sjúklingum (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 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 búsúlfans ásamt cyklófosfamíði í BuCy4 meðferðaráætluninni eða ásamt melphalan 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 heildarfjöldi daufkyrninga orðinn meiri 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.

### Busulfan í samsetningu með flúdarabíni (FB)

#### Fullorðnir

Skráningar á öryggi og verkun búsúlfans 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 búsúlfani), 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 hlutleysiskyrningafjölda 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 Lyfjahvörf**

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

### Lyfjahvörf hjá fullorðnum

#### Frásög

Lyfjahvörf busúlfans 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 busúlfans 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 lyfjahvörfum busúlfans 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

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

Þéttni busúlfans í heila og mænuvökva var sambærileg við plasmabéttni, 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

Busúlfan umbrotnar aðallega með því að tengjast glútátíoni, sjálfkrafa og fyrir tilstilli glútátíon S-transferasa. Eftir tengingu við glútátíon verður frekari umbrot í lifur, oxun. Hvorugt umbrotsefnanna er talið hafa marktæka verkun eða eituráhrif.

### 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 busúlfan 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 samband

Eftir inngjöf busúlfans 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 busúlfans í blóðrásinni) á milli lyfjagjafa sem gefnar eru samfleytt. Endurmatið á heimildum gerir samanburð á röðum lyfjahvarfarannsókna 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 busúlfani 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 busúlfani í bláæð innan meðferðarskammta breytist ekki og sýnt var fram á svipaða markframmistöðu í báðum meðferðaráætlunum.

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Gögn um busúlfan benda til að lækningalegt bil útsetningar (AUC) sé 900-1500 míkromól/l.mínútu fyrir hverja lyfjagjöf (jafngildir daglegri útsetningu á bilinu 3.600–6.000 míkromól/l.mínútu). Í klínískum rannsóknum með inngjöf busúlfans í bláæð, gefið sem 0,80 mg/kg fjórum sinnum á dag, var AUC hjá 90% sjúklinganna undir efri mörkum AUC (1500 míkromól/l.mínútu) og a.m.k. 80% voru innan marka (900-1500 míkromól/l.mínútu). Svipuð hlutföll nást með daglegri útsetningu á bilinu 3.600–6.000 míkromól/l.mínútu eftir gjöf á 3,2 mg/kg af busúlfani 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 busúlfans í bláæð.

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á dreifingu hafa ekki verið metin í sambandi við inngjöf busúlfans í bláæð. Engu að síður getur hætta á eiturverkun á lifur verið aukin hjá þessum sjúklingum. Ekkert benti til að aldur skipti máli í sambandi við úthreinsun busúlfans þegar það er gefið í bláæð hjá sjúklingum eldri en 60 ára.

## Börn

Í börnum á aldrinum frá hálfu ári 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 blóðvökva 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 búsuífans 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) (900-1500 míkromól/l.mínútu). Hins vegar kom fram meiri breytileiki hjá börnum  $< 9$  kg, þar náðu 60% barna meðferðarþéttni (900-1500 míkromól/l.mínútu). Hjá 40% barnanna  $< 9$  kg þar sem þéttni var utan meðferðarþéttni var AUC jafndreift, ýmist fyrir neðan eða ofan mörkin, þ.e. 20%  $< 900$  og 20%  $> 1500$  míkromól/l.mínútu, eftir skammt sem var 1 mg/kg. Því er hugsanlegt að eftirlit með plasmáþéttni búsuífans (eftirlit með lyfjameðferð) með tilliti til skammtaáðlögunar geti aukið líkur á að ná viðeigandi plasmáþéttni, sérstaklega hjá mjög ungum börnum og nýburum.

Tengsl lyfjahvarfa/lyfjahlifa:

Ígræðsla heppnaðist vel í öllum sjúklingum í II. fasa tilraunum og benda til þess að rétt hafi verið staðið að vali á AUC. Tilkoma bláæðateppu tengdist ekki of mikilli útsetningu. PK/PD tengsl greindust á milli munnangurs og AUC í samgena sjúklingum og aukningu á gallrauða og AUC í sameiginlegum samgena- og stofnfrumuígræðslusjúklingum.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Búsuífan hefur skaðleg áhrif á fóstur hjá rottum, músum og kanínum. 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 kvenrottum vegna skorts á kímfrumum í eistum og eggjastokkum. Sýnt var fram á að búsuífan veldur ófrjósemi hjá nagdýrum. Búsuífan eyðir eggfrumum hjá kvenrottum og orsakaði ófrjósemi hjá karlrottum og hömstrum.

Endurteknir skammtar af DMA sýndu fram á eitiráhrif á lifur, fyrst var hækkun á lifrarsýmum 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. 400 mg/kg/dag af DMA gefnir meðan á myndun líffæra stóð olli greinilegum vanskapnaði, sem fól m.a. í sér vanskapnað á hjarta og/eða æðum: Sameiginlegan slagæðastofn, vöntun á brjóstgangi, þrenging 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. 450 mg/kg DMA á dag sem gefið var rottum í 9 daga leiddi til óvirkar sæðismyndunar.



## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Dímetýlasetamíð  
Makrógól 400

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Vegna ósamrýmanleika má ekki nota innrennslisett úr pólýkarbónati fyrir búsúlfan.

### 6.3 Geymsluþol

Hettuglös  
2 ár.

#### Þynnt lausn

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

- 8 klst. (þar með talið tíminn sem innrennslíð tekur) eftir þynningu þegar lyfið er geymt við  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
- 12 klst. eftir þynningu þegar lyfið er geymt við  $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$  og í kjölfarið 3 klst við  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  (þar með talið tíminn sem innrennslíð 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 ( $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ ).  
Óþynnt lausnin má ekki frjósa.  
Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml innrennslisþykknir í glærum hettuglösum úr gleri (tegund I) með teflonhúðuðum gúmmítappa og innsigli úr áli. Hvert hettuglas er í plastfilmvasa sem skreppur saman.

#### Pakkningastærðir

1 pakkning sem inniheldur 8 hettuglös (8 pakkningar með 1 hettuglasi).

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

#### Blöndun Busulfan Fresenius Kabi

Hafa ber í huga starfsreglur um meðferð og förgun krabbameinslyfja.

Fylgja verður ströngustu reglum um smitgát við alla meðferð, helst á að nota öryggiskáp með lóðréttu lagstreymi.

Eins og við á um önnur frumueitur verður að gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun búsúlfanlausnarinnar:

-Notkun hanska og hlífðarfatnaðar er ráðlögð.

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

### Útreikningar á magni Busulfan Fresenius Kabi sem á að þynna og magni þynningarefnisins.

Fyrir notkun verður að þynna Busulfan Fresenius Kabi 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 Busulfan Fresenius Kabi til að tryggja að lokapéttni búsúlfans verði u.þ.b. 0,5 mg/ml. Dæmi:

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

- Magn Busulfan Fresenius Kabi:

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

\_\_\_\_\_ = A ml Busulfan Fresenius Kabi sem á að þynna

6 (mg/ml)

Y: Þyngd sjúklings í kg

D: Skammtur af búsúlfani (sjá kafla 4.2)

- Magn þynningarefnis:

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

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

### Blöndun innrennslislausnarinnar

- Busulfan Fresenius Kabi verður að vera blandað af heilbrigðisstarfsfólki að viðhafðri smitgát. Nota á sprautu (ekki úr pólýkarbónati) með nál:
  - Það magn af þykkni 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. Busulfan Fresenius Kabi verður ávallt að blanda út í þynningarlausnina en ekki þynningarlausninni út í Busulfan Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi 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 búsúlfan.

Eftir þynningu er Busulfan Fresenius Kabi tær og litlaus lausn.

### *Notkunarleiðbeiningar*

Fyrir innrennsli 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 innrennsli búsúlfans hefur ekki verið rannsakað og er ekki ráðlagt.

Innrennslistími fyrir allan búsúlfanskammtinn sem var ávísaður verður að vera 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 búsúlfan innrennslið hefst og skola síðan með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða glúkósa (5%) stungulyfi, lausn.

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

Ekki má nota innrennslissett úr pólýkarbónati fyrir búsúlfan.

Aðeins á að nota tæra lausn og lausa við agnir.

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/951/001

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. September 2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. Júní 2019

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

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

## **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 VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Þýskaland

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

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (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**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR sem innihalda átta hettuglös

### 1. HEITI LYFS

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
Búsúlfan

### 2. VIRKT EFNI

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

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Dímetýlasetamíð og makrógól 400

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn  
: 8 hettuglös með 10 ml

60 mg í hverju hettuglasi

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

### 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

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli



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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/951/001

**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:  
SN:  
NN:

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

UMBÚÐIR sem innihalda 1 hettuglas

### 1. HEITI LYFS

Busulfan Fresenius kabi 6 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
Búsúlfan

### 2. VIRKT EFNI

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

### 3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Dímetýlasetamíð og makrógól 400

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas með 10 ml.

60 mg í hverju hettuglasi

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

### 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

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

**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**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/951/001

**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**

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

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

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
Búsúlfan

i.v. eftir þynningu

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

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

60 mg/10 ml

**6. ANNÐ**

Frumueitur

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Busulfan Fresenius Kabi 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 lækinn 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 Busulfan Fresenius Kabi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Busulfan Fresenius Kabi
3. Hvernig nota á Busulfan Fresenius Kabi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Busulfan Fresenius Kabi
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Busulfan Fresenius Kabi og við hverju það er notað**

Þetta lyf inniheldur virka efnið búsúlfan en það tilheyrir hópi lyfja sem kallast alkýlerandi efni. Busulfan Fresenius Kabi eyðileggur upprunalega beinmergin fyrir ígræðslu.

Busulfan Fresenius Kabi er notað handa fullorðnum, nýburum, börnum og unglíngum sem **meðferð fyrir ígræðslu**.

Hjá fullorðnum er Busulfan Fresenius Kabi notað ásamt cýklófosfamíði eða flúðarabíni.

Hjá nýburum, börnum og unglíngum er þetta lyf notað ásamt cýclófosfamíði 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 Busulfan Fresenius Kabi**

**Ekki má nota Busulfan Fresenius Kabi :**

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

#### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Busulfan Fresenius Kabi 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.

Hugsanlegt er að notkun Busulfan Fresenius Kabi geti aukið hættu á öðrum illkynja sjúkdómum síðar.

Þú skalt láta lækinn vita:

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

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

### **Notkun annarra lyfja samhliða Busulfan Fresenius Kabi**

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð einnig þau sem eru fengin án lyfseðils. Milliverkanir geta orðið milli Busulfan Fresenius Kabi 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 umframmagn járns úr líkamanum), því þau geta magnað aukaverkanirnar.

Forðast á notkun paracetamóls í 72 klst. fyrir gjöf Busulfan Fresenius Kabi og samtímis notkun þess.

### **Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

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

Konur mega ekki vera með barn á brjósti meðan á Busulfan Fresenius Kabi meðferð stendur.

Gera þarf fullnægjandi ráðstafanir varðandi getnaðarvarnir þegar annar hvor aðilinn er meðhöndlaður með Busulfan Fresenius Kabi.

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

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

## **3. Hvernig nota á Busulfan Fresenius Kabi**

### **Skammtur og lyfjagjöf**

Skammturinn af Busulfan Fresenius Kabi er reiknaður út frá líkamsþyngd.

#### Fullorðnir:

*Busilvex í samsetningu með cýklófosfamíði:*

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

*Busulfan Fresenius Kabi í samsetningu með flúðarabíni:*

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

Nýburar, börn og unglingar (0-17 ára): Ráðlagður skammtur af Busulfan Fresenius Kabi í samsettri meðferð með cýklófosfamíði eða melphalani fer eftir líkamsþyngd og er á bilinu 0,8 til 1,2 mg/kg.

### **Lyfjagjöf áður en þú færð Busulfan Fresenius Kabi:**

Áður en þú færð Busulfan Fresenius Kabi eru þér gefin

-krampastillandi lyf til að koma í veg fyrir krampa (fenýtóín eða benzodíazepín) og

-uppsölustillandi lyf til að koma í veg fyrir uppköst.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

### **Alvarlegar aukaverkanir:**

Alvarlegustu aukaverkanir búsúlfanmeðferðar 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 lifrarbláæðstífluatoppu, hýsilssótt (ígræddi hlutinn ræðst gegnlíkamanum), lungnakvillar. Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna. Læknirinn fylgist reglulega með fjölda blóðkorna og lifrarsímum og gerir nauðsynlegar ráðstafanir.

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

**Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):** **Blóð:** Minnkaður fjöldiblóðfrumna (rauðra og hvíttra) 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, blóðþrýstingslækkun, æðavíkkun, (aukið þvermál æðanna), blóðsegamyndun. **Öndunarfæri:** mæði, nefrennsli, eymsli í hálsi, hósti, hiksti, blóðnasir, óeðlileg hljóð við öndun. **Meltingarfæri:** ógleði, bólga í munnslímhúð, uppköst, kviðverkur, niðurgangur, hægðatregða, brjóstsviði, óþægindi í endaparmi, vökvi í kviðarholi. **Lifur:** lifrarstækkun, gula, teppa í lifrarbláæð. **Húð:** útbrot, kláði, hárflos. **Vöðvar og bein:** verkir í baki, vöðvum og liðum. **Nýru:** aukinn kreatínínútskilnaður, óþægindi við þvaglát, minnkuð þvaglát og blóð í þvagi. **Almennar:** hiti, höfuðverkur, þróttleysi, hrollur, verkir, ofnæmi, bjúgur, verkur og bólga á stungustað, brjóstverkur, bólga í slímhúð. Rannsóknaniðurstöður: hækkuð gildi lifrarsíma 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 krampar. **Hjarta:** blóðsegi í slagæð í læri, aukaslög, minnkuð hjartsláttartíðni, háræðaleki (smáar æðar). **Öndunarfæri:** minnkað súrefni í blóði. **Meltingarfæri:** blæðing frá maga og/eða þörmum.

### **Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi 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 dehydrosenasa 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 Busulfan Fresenius Kabi

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 ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

*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  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  eða í 12 klst. eftir þynningu þegar hún er geymd við  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$  og eftir það í 3 klst. við  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  (þ.m.t. tíminn sem innrennslið tekur). Má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir 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

### Busulfan Fresenius Kabi inniheldur

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

### Lýsing á útliti Busulfan Fresenius Kabi og pakkningastærðir

Busulfan Fresenius Kabi er innrennslisþykkni, lausn. Þegar búið er að þynna Busulfan Fresenius Kabi er lausnin litlaus, tær og seigfljótandi.

Busulfan Fresenius Kabi er í litlausum hettuglösum úr gleri, hvert hettuglas inniheldur 60 mg af búsúlfani. Hvert hettuglas er í plastfilmuvasa sem skreppur saman.

Hvert hettuglas inniheldur 10 ml af þykkni.

*Pakkningastærðir*

1 pakkning sem inniheldur 8 hettuglös (8 pakkningar með 1 hettuglasi).

### Markaðsleyfishafi

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

## **Framleiðandi**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Þýskaland

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

**Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður.**

**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**

### **Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml innrennslisþykkni, lausn**

Busulfan

Lesið leiðbeiningarnar fyrir blöndun og gjöf Busulfan Fresenius Kabi.

#### **1. PAKKNING**

Busulfan Fresenius Kabi er tær og litlaus, seigfljótandi lausn í 10 ml glærum, litlausum hettuglösum úr gleri (tegund I). Busulfan Fresenius Kabi á að þynna fyrir notkun.

#### **2. LEIÐBEININGAR UM ÖRUGGA MEÐHÖNDLUN**

Hafa verður í huga starfsreglur varðandi meðferð og förgun krabbameinslyfja.

Fylgja verður ströngustu reglum um smitgát við alla meðferð, helst á að nota öryggisskáp með lóðréttu lagstreymi.

Eins og við á um önnur frumueitur verður að gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun búsúlfanlausnarinnar:

- Notkun hanska og hlífðarfatnaðar er ráðlögð.
- Komist þykkni eða þynnt búsúlfanlausn í snertingu við húð eða slímhúð á samstundis að skola húð/slímhúð vandlega með vatni.

#### Útreikningar á magni Busulfan Fresenius Kabi sem á að þynna og magni þynningarefnisins

Fyrir notkun verður að þynna Busulfan Fresenius Kabi 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 Busulfan Fresenius Kabi til að tryggja að lokapéttni búsúlfans verði u.þ.b. 0,5 mg/ml.

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

- Magn Busulfan Fresenius Kabi:

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

Y: Þyngd sjúklings í kg  
D: Skammtur af búsúlfani (sjá samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

- Magn þynningarefnis:

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

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

#### Blöndun innrennslislausnarinnar

Busulfan Fresenius Kabi verður að vera blandað af heilbrigðisstarfsfólki að viðhafðri smitgát.

- Nota á sprautu (ekki úr pólýkarbónati) með nál:
  - Það magn Busulfan Fresenius Kabi 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. Busulfan Fresenius Kabi verður ávallt að blanda út í þynningarlausnina en ekki þynningarlausninni út í Busulfan Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi 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 búsúlfan.

Eftir þynningu er Busulfan Fresenius Kabi 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 búsúlfans hefur ekki verið rannsakað og er ekki ráðlagt.

Innrennslislausn fyrir allan búsúlfanskammtinn sem var ávísaður verður að vera 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 innrennslislausn með litlu rúmmáli (þ.e. 0,3-0,6 ml) sem fyllt er með þynntri lausninni áður en búsúlfan innrennslislausn hefst og skola síðan með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða glúkósa (5%) stungulyfi, lausn.

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

Vegna ósamrýmanleika má ekki nota innrennslislausn úr pólýkarbónati fyrir búsúlfan.

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 innrennslið tekur) þegar hún er geymd við 25°C ± 2°C eða í 12 klst. eftir þynningu þegar hún er geymd við 2°C - 8°C og eftir það í 3 klst. við 25°C ± 2°C (þ.m.t. tíminn sem innrennslið tekur).

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota þynntu lausnina strax. 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.

Ekki má frysta þynnta lausn.

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

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