

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml konsentrat inneholder 6 mg busulfan (60 mg i 10 ml).  
Etter fortykning: 1 ml oppløsning inneholder 0,5 mg busulfan.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).  
Klar, fargeløs, viskøs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Busulfan etterfulgt av cyklofosamid (BuCy2) er indisert som forberedende behandling før konvensjonell transplantasjon av hematopoietiske stamceller (HSCT) hos voksne pasienter når kombinasjonen anses som det beste tilgjengelige alternativet.

Fludarabin fulgt av Busulfan er indisert som forberedende behandling før transplantasjon av hematopoietiske stamceller (HPCT) hos voksne pasienter som er kandidater for et RIC-regime (kondisjonering med redusert intensitet).

Busulfan etterfulgt av cyklofosamid (BuCy4) eller melfalan (BuMel) er indisert som forberedende behandling før konvensjonell transplantasjon av hematopoietiske stamceller hos pediatriske pasienter.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrering av Busulfan bør skje under tilsyn av en lege med erfaring i forberedende behandling før hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Busulfan administreres før den hematopoietiske stamcelletransplantasjonen (HPCT).

#### Dosering

#### *Busulfan i kombinasjon med cyklofosamid eller melfalan*

##### *Hos voksne*

Anbefalt dose og regime for administrering er:

- busulfan 0,8 mg/kg kroppsvekt (KV) som en 2-timers infusjon hver 6. time i 4 påfølgende dager, totalt 16 doser,
- deretter cyklofosamid 60 mg/kg/dag i 2 dager, innledet minst 24 timer etter den 16. dosen med busulfan (se pkt. 4.5).

##### *Pediatrisk populasjon (0-17 år)*

Anbefalt dose av busulfan er som følger:

<u>Reell kroppsvekt (kg)</u>	<u>Busulfandose (mg/kg)</u>
< 9	1,0
9-< 16	1,2
16-23	1,1
> 23-34	0,95
> 34	0,8

etterfulgt av:

- 4 sykluser med cyklofosamid 50 mg/kg kroppsvekt (BuCy4) eller
- én administrering av melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> (BuMel)

innledet minst 24 timer etter den 16. dosen med busulfan (se pkt. 4.5).

Busulfan gis som en 2-timers infusjon hver 6. time i 4 påfølgende dager til totalt 16 doser før cyklofosamid eller melfalan og hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

#### *Eldre pasienter*

Pasienter over 50 år (n=23) har fått vellykket behandling med Busulfan uten dosejustering. Når det gjelder sikker bruk av Busulfan hos pasienter over 60 år, er imidlertid begrenset informasjon tilgjengelig. Det bør brukes samme dose (se pkt. 5.2) hos eldre pasienter som for voksne (< 50 år).

#### Busulfan i kombinasjon med fludarabin (FB)

##### *Hos voksne*

Anbefalt dose og administrasjonsskjema er:

- fludarabin administrert som en enkelt 1-timers infusjon daglig i en dose på 30 mg/m<sup>2</sup> i 5 påfølgende dager, eller 40 mg/m<sup>2</sup> i 4 påfølgende dager.
- Busulfan vil administreres i en dose på 3,2 mg/kg som en enkelt 3-timers infusjon daglig umiddelbart etter fludarabin, i 2 eller 3 påfølgende dager.

##### *Pediatrik populasjon (0 til 17 år)*

Sikkerhet og effekt av FB hos den pediatrike populasjonen har ikke blitt fastslått.

#### *Eldre pasienter*

Administrering av FB-regimer er ikke spesifikt undersøkt hos eldre pasienter. Ifølge publiserte rapporter har imidlertid flere enn 500 pasienter  $\geq 55$  år på FB-regimer for kondisjonering hatt omtrent samme effektutfall som yngre pasienter. Ingen dosejustering ble ansett som nødvendig.

#### Overvektige pasienter

##### *Voksne*

For overvektige pasienter bør dosering basert på justert ideell kroppsvekt (JIKV) overveies.

Ideell kroppsvekt (IKV) beregnes som følger:

IKV menn (kg) =  $50 + 0,91 \times (\text{høyde i cm} - 152)$ ,

IKV kvinner (kg) =  $45 + 0,91 \times (\text{høyde i cm} - 152)$ .

Justert ideell kroppsvekt (JIKV) beregnes som følger:

JIKV = IKV +  $0,25 \times (\text{reell kroppsvekt} - \text{IKV})$ .

##### *Pediatrik populasjon*

Dette legemidlet anbefales ikke til overvektige barn og ungdommer med kroppsmasseindeks:

Vekt (kg)/(høyde (m)<sup>2</sup>)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> inntil ytterligere data blir tilgjengelige.

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke utført, men da busulfan utskilles i moderat grad i urin, anbefales ikke dosejustering hos disse pasientene.

Det anbefales imidlertid at det utvises forsiktighet (se pkt. 4.8 og 5.2).

### Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Busulfan er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Forsiktighet anbefales, spesielt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

### Administrasjonsmåte

#### Busulfan er til intravenøs bruk.

#### *Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet*

Dette legemidlet må fortynnes før administrering. Endelig konsentrasjon bør være ca. 0,5 mg/ml busulfan. Busulfan bør administreres ved intravenøs infusjon via sentralt venekateter.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Busulfan bør ikke gis som en rask intravenøs, *bolus* eller perifer injeksjon.

Alle pasienter bør forhåndsbehandles med antikonvulsive legemidler for å forebygge krampeanfall som er rapportert ved bruk av høye doser busulfan.

Det anbefales å gi antikonvulsiver 12 timer før busulfan til 24 timer etter den siste dosen med busulfan.

I studier med voksne og barn/ungdom fikk pasientene enten fenytoin eller benzodiazepiner som profylakse mot krampeanfall (se pkt. 4.4 og 4.5).

Antiemetika bør administreres før første dose av busulfan og gis i et fast regime i henhold til lokal praksis under hele administreringen.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Graviditet (se pkt. 4.6).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Konsekvensen av behandling med busulfan ved anbefalt dosering er uttalt beinmargssuppresjon hos alle pasienter. Alvorlig granulocytopeni, trombocytopeni, anemi eller en kombinasjon av disse kan utvikles. Hyppig fullstendig blodcelletelling, inkludert differensialtelling av hvite blodceller, og blodplattetelling bør utføres under behandling og frem til bedring oppnås.

Profylaktisk eller empirisk bruk av antiinfektiva (antibakterielle, -mykotiske, -virale) bør overveies til forebygging og behandling av infeksjoner under den nøydropene perioden. Behandling med blodplater og røde blodceller, samt bruk av vekstfaktorer slik som granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF), brukes når dette er medisinsk indisert.

Hos voksne forekom et absolutt nøytrofiltall på  $< 0,5 \times 10^9$ /liter ved median 4 dager etter transplantasjon hos 100 % av pasientene, og ble normalisert ved median dag 10 og 13 etter henholdsvis autolog og allogen transplantasjon (median nøydropen periode på henholdsvis 6 og 9 dager).

Trombocytopeni ( $< 25 \times 10^9$ /liter eller som krever platettransfusjon) forekom ved median 5-6 dager hos 98 % av pasientene. Anemi (hemoglobin  $< 8,0$  g/dl) forekom hos 69 % av pasientene.

Hos pediatrik populasjon forekom et absolutt nøytrofiltall på  $< 0,5 \times 10^9$ /liter ved median 3 dager etter transplantasjon hos 100 % av pasientene, og varte i 5 og 18,5 dager ved henholdsvis autolog og allogen transplantasjon. Hos barn forekom trombocytopeni ( $< 25 \times 10^9$ /liter eller som krever platettransfusjon) hos 100 % av pasientene. Anemi (hemoglobin  $< 8,0$  g/dl) forekom hos 100 % av pasientene.

Hos barn < 9 kg bør terapeutisk legemiddelovervåking vurderes i hvert enkelt tilfelle, spesielt hos svært små barn og hos for tidlig fødte (se pkt. 5.2).

Ved Fanconis anemi er cellene overfølsomme overfor kryssbindende forbindelser. Det foreligger begrenset klinisk erfaring fra bruk av busulfan som en del av forberedende behandling før HSCT hos barn med Fanconis anemi. Derfor bør busulfan brukes med forsiktighet hos denne pasientgruppen.

#### Nedsatt leverfunksjon

Busulfan er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Fordi busulfan hovedsakelig metaboliseres i lever, bør forsiktighet utvises ved bruk av busulfan til pasienter med allerede nedsatt leverfunksjon, spesielt hos de med alvorlig nedsatt funksjon. Ved behandling av disse pasientene anbefales det at serumtransaminaser, alkalisk fosfatase og bilirubin overvåkes regelmessig 28 dager etter transplantasjon for tidlig påvisning av levertoksisitet.

Hepatisk veneokklusiv sykdom er en betydelig komplikasjon som kan oppstå under behandling med busulfan. Pasienter som tidligere har fått strålebehandling,  $\geq 3$  sykluser med kjemoterapi eller tidligere stamcelletransplantasjon kan ha økt risiko (se pkt. 4.8).

Forsiktighet bør utvises ved bruk av paracetamol før (< 72 timer) eller samtidig med busulfan, på grunn av mulig nedsatt metabolisme av busulfan (se pkt. 4.5).

Som dokumentert i kliniske studier, fikk ingen behandlede pasienter hjertetamponade eller annen spesifikk hjertetoksisitet relatert til busulfan. Hjertefunksjon bør likevel overvåkes regelmessig hos pasienter som får busulfan (se pkt. 4.8).

Forekomst av akutt lungesvikt med påfølgende respirasjonssvikt forbundet med interstitiell lungefibrose er rapportert i studier med busulfan, hos en pasient som døde, selv om ingen klar etiologi ble påvist. I tillegg kan busulfan indusere lungetoksisitet som kan være additiv til effektene av andre cytotoksiske midler. Oppmerksom bør derfor utvises med hensyn til lungeaspektet hos pasienter som tidligere har fått strålebehandling av mediastinum eller lungene (se pkt. 4.8).

Regelmessig overvåking av nyrefunksjon bør overveies under behandling med busulfan (se pkt. 4.8).

Krampeanfallet er rapportert ved høydosebehandling med busulfan. Spesiell forsiktighet bør utvises når anbefalt dose busulfan administreres til pasienter som tidligere har hatt krampeanfallet. Pasientene bør få tilstrekkelig profylakse med antikonvulsiver. I studier med voksne og barn ble data med busulfan innhentet ved samtidig bruk av enten fenytoin eller benzodiazepiner som profylakse mot krampeanfallet. Effekten av slike antikonvulsive legemidler på farmakokinetikken til busulfan ble undersøkt i en fase II-studie (se pkt. 4.5).

Den økte risikoen for sekundær malignitet bør forklares for pasienten. På bakgrunn av humane data, er busulfan klassifisert av "International Agency for Research on Cancer" (IARC) som et humant karsinogen. Verdens helseorganisasjon (WHO) har konkludert med at det er en årsakssammenheng mellom eksponering for busulfan og kreft. Leukemipasienter behandlet med busulfan utviklet mange ulike celleforandringer, og noen utviklet karsinomer. Busulfan antas å være leukemogent.

#### Fertilitet

Busulfan kan nedsette fertilitet. Menn som får behandling med busulfan rådes derfor til å ikke gjøre en kvinne gravid under og i opptil 6 måneder etter avsluttet behandling, og til å søke råd vedrørende nedfrysing av sæd før behandling på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet som følge av behandling med busulfan.

Ovariesuppresjon og amenoré med menopausesymptomer forekommer ofte hos premenopausale kvinner. Behandling med busulfan hos en jente før ungdomsalder hindret start av pubertet som følge av ovariesvikt. Impotens, sterilitet, azoospermi og testikkelatrofi er rapportert hos mannlige pasienter. Oppløsningsvæsken dimetylacetamid (DMA) kan også nedsette fertilitet. DMA nedsetter fertilitet hos hann- og hunnagere (se pkt. 4.6 og 5.3).

Det er rapportert om tilfeller av trombotisk mikroangiopati etter hematopoietisk celletransplantasjon (HCT), inkludert fatale tilfeller, i høy-dose forberedende behandlinger der busulfan ble administrert i kombinasjon med en annen forberedende behandling.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført spesifikke kliniske studier for å undersøke legemiddelinteraksjon mellom intravenøs busulfan og itraconazol eller metronidazol. Fra publiserte studier hos voksne fremgår det at administrering av itraconazol til pasienter som får høydose busulfan kan resultere i redusert clearance av busulfan. Det er også rapportert om tilfeller av økte nivåer av busulfan i plasma etter administrasjon av metronidazol. Pasienter som får samtidig behandling med busulfan og itraconazol eller metronidazol bør kontrolleres nøye for tegn på busulfantoksisitet. Interaksjoner ble ikke observert når busulfan ble kombinert med flukonazol (soppmiddel).

Publiserte studier med voksne beskriver at ketobemidon (analgetikum) kan være forbundet med høye plasmanivåer av busulfan. Spesiell forsiktighet anbefales derfor når disse to forbindelsene kombineres.

Ved bruk av BuCy2-regimet hos voksne, er det rapportert at tidsintervallet mellom siste perorale administrering av busulfan og første administrering av cyklofosamid kan påvirke utvikling av toksisitet. Redusert forekomst av hepatisk veneokklusiv sykdom (HVOD) og annen regimerelatert toksisitet er sett hos pasienter når tiden mellom siste perorale busulfandose og første cyklofosamidose er > 24 timer.

Busulfan og fludarabin har ingen felles metaboliseringsmekanisme.

For FB-regimer er det i publiserte studier ikke rapportert noen legemiddel/legemiddel-interaksjoner mellom intravenøs busulfan og fludarabin hos voksne.

Ved bruk av BuMel-regimet hos pediatrik populasjon er det rapportert at administrering av melfalan < 24 timer etter siste perorale administrering av busulfan kan påvirke utvikling av toksisitet.

Økninger i eksponering av busulfan er observert ved samtidig administrasjon av busulfan og deferasiroks. Mekanismen bak interaksjonene er ikke helt klarlagt. Det anbefales regelmessig overvåkning av plasmakonsentrasjonene av busulfan og en justering av busulfandosen hos pasienter som blir eller nylig har blitt behandlet med deferasiroks, hvis nødvendig.

Det er beskrevet at paracetamol reduserer glutatinnivåer i blod og vev, og kan derfor redusere clearance av busulfan når disse brukes i kombinasjon (se pkt. 4.4).

Enten fenytoin eller benzodiazepiner ble administrert som profylakse mot krampeanfallet hos pasienter som deltok i kliniske studier med intravenøs busulfan (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det er rapportert at samtidig systemisk administrering av fenytoin til pasienter som får høydose peroral busulfan øker clearance av busulfan på grunn av induksjon av glutation-S-transferase, mens ingen interaksjoner er rapportert når benzodiazepiner som diazepam, klonazepam eller lorazepam er brukt til å forebygge krampeanfallet sammen med høydose busulfan.

Ingen holdepunkter for en induksjonseffekt av fenytoin er sett i busulfandata. En klinisk fase II-studie ble utført for å vurdere effekten av profylakse mot krampeanfallet på farmakokinetikken til intravenøs busulfan. I denne studien fikk 24 voksne pasienter klonazepam (0,025-0,03 mg/kg/dag som kontinuerlig intravenøs infusjon) som antikonvulsiv behandling, og farmakokinetikkdata for disse pasientene ble sammenlignet med historiske data hos pasienter som ble behandlet med fenytoin. Dataanalyse med en populasjonsfarmakokinetisk metode indikerte ingen forskjell på clearance av intravenøs busulfan mellom behandling med fenytoin og klonazepam, og derfor ble lignende plasmaeksposeringer for busulfan oppnådd, uavhengig av type profylakse mot krampeanfallet.

Interaksjoner ble ikke observert når busulfan ble gitt i kombinasjon med 5-HT<sub>3</sub> antiemetika, slik som ondansetron og granisetron.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandlingen.

### Graviditet

Hematopoietisk stamcelletransplantasjon er kontraindisert hos gravide kvinner. Busulfan er derfor kontraindisert ved graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (embryoføtal dødelighet og misdannelser) (se pkt. 5.3).

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av busulfan eller DMA hos gravide kvinner. Noen få tilfeller av medfødte misdannelser er rapportert med lavdose peroral busulfan, som ikke nødvendigvis kan tilskrives virkestoffet, og eksponering i tredje trimester kan være forbundet med hemmet intrauterin vekst.

### Amming

Det er ukjent om busulfan eller DMA skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for tumorigenitet vist for busulfan i studier hos mennesker og dyr, skal amming opphøre ved behandling med busulfan.

### Fertilitet

Busulfan og DMA kan nedsette fertiliteten hos kvinner og menn. Menn rådes derfor til å ikke gjøre en kvinne gravid under behandling og opptil 6 måneder etter avsluttet behandling, og til å søke råd vedrørende nedfrysing av sæd før behandling på grunn av muligheten for irreversibel infertilitet (se pkt. 4.4).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

#### *Busulfan i kombinasjon med cyklofosamid eller melfalan*

##### *Hos voksne*

Informasjon om bivirkninger er basert på to kliniske studier (n=103) med busulfan.

Alvorlig toksisitet som omfatter blod-, lever- og respirasjonssystemene ble ansett som forventede konsekvenser av den forberedende behandlingen og transplantasjonsprosessen. Disse omfatter infeksjon og transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) som til tross for å ikke være direkte relatert, var hovedårsakene til morbiditet og mortalitet, spesielt ved allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

##### *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

Beinmargssuppresjon og immunsuppresjon var de ønskede terapeutiske effektene av det forberedende regimet. Derfor fikk alle pasientene uttalt cytopeni: leukopeni 96 %, trombocytopeni 94 % og anemi 88 %. Median tid til nøythropeni var 4 dager for både autologe og allogene pasienter. Median varighet av nøythropeni var 6 og 9 dager for henholdsvis autologe og allogene pasienter.

##### *Forstyrrelser i immunsystemet*

Data for forekomst av akutt transplantat-mot-vert-sykdom ble innhentet i OMC-BUS-4-studien (allogene) (n=61). Totalt 11 pasienter (18 %) fikk tilstanden. Forekomsten av akutt transplantat-mot-vert-sykdom grad I-II var 13 % (8/61), mens forekomsten av grad III-IV var 5 % (3/61). Akutt transplantat-mot-vert-sykdom ble vurdert som alvorlig hos 3 pasienter. Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom ble rapportert hvis det var alvorlig eller årsak til død, og ble rapportert som årsak til død hos 3 pasienter.

##### *Infeksiøse og parasittære sykdommer*

39 % av pasientene (40/103) fikk én eller flere episoder med infeksjon, hvorav 83 % (33/40) ble vurdert som milde eller moderate. Pneumoni var fatal hos 1 % (1/103) og livstruende hos 3 % av pasientene. Andre infeksjoner ble vurdert som alvorlige hos 3 % av pasientene. Feber ble rapportert hos 87 % av pasientene og vurdert som mild/moderat hos 84 % og alvorlig hos 3 %. 47 % av pasientene fikk frysninger som var mild/moderat hos 46 % og alvorlig hos 1 %.

#### *Sykdommer i lever og galleveier*

15 % av de alvorlige bivirkningene omfattet levertoksisitet. Hepatisk veneokklusiv sykdom er en velkjent mulig komplikasjon av forberedende behandling som oppstår etter transplantasjon. 6 av 103 pasienter (6 %) fikk hepatisk veneokklusiv sykdom, som forekom hos 8,2 % (5/61) allogene pasienter (fatalt hos 2 pasienter) og 2,5 % (1/42) av autologe pasienter. Forhøyet bilirubin (n=3) og forhøyet aspartataminotransferase (ASAT) (n=1) ble også sett. 2 av de 4 pasientene nevnt over med alvorlig serumlevertoksisitet var blant pasientene med diagnostisert hepatisk veneokklusiv sykdom.

#### *Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

Én pasient fikk et fatalt tilfelle av akutt lungesvikt med påfølgende respirasjonssvikt forbundet med interstitiell lungefibrose i bulsulfanstudiene.

#### *Pediatrik populasjon*

Informasjon om bivirkninger er basert på den kliniske studien hos barn/ungdom (n=55). Alvorlig toksisitet som omfatter lever- og respirasjonssystemet, ble ansett som forventede konsekvenser av den forberedende behandlingen og transplantasjonsprosessen.

#### *Forstyrrelser i immunsystemet*

Data for forekomst av akutt transplantat-mot-vert-sykdom ble innhentet fra allogene pasienter (n=28). Totalt 14 pasienter (50 %) fikk tilstanden. Forekomsten av akutt transplantat-mot-vert-sykdom grad I-II var 46,4 % (13/28), mens forekomsten av grad III-IV var 3,6 % (1/28). Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom ble kun rapportert hvis det var årsak til død: Én pasient døde 13 måneder etter transplantasjon.

#### *Infeksiøse og parasittære sykdommer*

89 % av pasientene (49/55) fikk infeksjoner (dokumentert og ikke-dokumentert febril nøytropeni). Mild/moderat feber ble rapportert hos 76 % av pasientene.

#### *Sykdommer i lever og galleveier*

Forhøyede transaminaser grad 3 ble rapportert hos 24 % av pasientene. Hepatisk veneokklusiv sykdom ble rapportert hos henholdsvis 15 % (4/27) og 7 % (2/28) av de autologe og allogene pasientene. Den veneokklusive sykdommen var verken fatal eller alvorlig, og alle pasienter ble restituert.

#### *Busulfan i kombinasjon med fludarabin (FB)*

##### *Hos voksne*

Sikkerhetsprofilen til Busulfan kombinert med fludarabin (FB) er undersøkt ved en gjennomgang av bivirkninger fra publiserte data fra kliniske studier med RIC-regimer. I disse studiene fikk totalt 1574 pasienter FB som kondisjonering med redusert intensitet (RIC) før transplantasjon av hematopoietiske stamceller.

Myelosuppresjon og immunsuppresjon var de ønskede terapeutiske effekter av kondisjoneringsregimet og ble derfor ikke betraktet som bivirkninger.

#### *Infeksiøse og parasittære sykdommer*

Forekomsten av infeksjon eller reaktivering av opportunistiske infeksiøse agens reflekterer hovedsakelig immunstatusen til pasienten som får forberedende behandling. De hyppigst forekommende infeksiøse bivirkningene var Cytomegalovirus (CMV)-reaktivering [spredning: 30,7 % - 80,0 %], Epstein-Barr Virus (EBV)-reaktivering [spredning: 2,3 % - 61 %], bakterieinfeksjon [spredning: 32,0 % - 38,9 %] og virusinfeksjoner [spredning: 1,3 % - 17,2 %].



### *Gastrointestinale sykdommer*

Høyeste forekomst av kvalme og oppkast var 59,1 % og høyeste forekomst av stomatitt var 11 %.

### *Sykdommer i nyre og urinveier*

Det er hevdet at forberedende regimer som omfatter fludarabin, er forbundet med høyere forekomst av opportunistiske infeksjoner etter transplantasjon på grunn av den immunsuppressive effekten av fludarabin. Forsinket hemoragisk cystitt som oppstod 2 uker etter transplantasjon, er sannsynligvis relatert til virusinfeksjon / reaktivering av virus. Hemoragisk cystitt, deriblant hemoragisk cystitt som er induert av virusinfeksjon, ble rapportert med en forekomst mellom 16 % og 18,1 %.

### *Sykdommer i lever og galleveier*

Det ble rapportert om veneokklusiv sykdom med en forekomst mellom 3,9 % og 15,4 %.

Den behandlingsrelaterte mortalitet / mortalitet uten tilbakefall (TRM/NRM) rapportert inntil dag+100 etter transplantasjon, ble også undersøkt ved en gjennomgang av publiserte data fra kliniske studier. Det ble betraktet som dødsfall som kunne tilskrives sekundære bivirkninger etter HPCT og som ikke var relatert til tilbakefall/progresjon av de underliggende hematologiske maligniteter. De vanligste årsakene til rapportert TRM/NRM var infeksjon/sepsis, transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD), lungesykdommer og organsvikt.

### Liste over bivirkninger i tabellformat

Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkninger registrert under kartlegging etter markedsføring, er implementert i tabellene med forekomst "ikke kjent".

### Busulfan i kombinasjon med cyklofosamid eller melfalan

Bivirkninger rapportert hos både voksne og pediatriske pasienter i mer enn ett isolert tilfelle, er oppgitt nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Rhinitt Faryngitt			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Trombocytopeni Febril nøytropeni Anemi Pancytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergisk reaksjon			
Endokrine sykdommer				Hypogonadisme **
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Anoreksi Hyperglykemi Hypokalsemi Hypokalemi Hypomagnesemi Hypofosfatemi	Hyponatremi		
Psykiatriske lidelser	Angst Depresjon Insomni	Forvirring	Delirium Nervøsitet Hallusinasjoner Agitasjon	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Svimmelhet		Kramper Encefalopati	

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
			Hjerneblødning	
Øyesykdommer				Katarakt Tynnere hornhinne Linse-sykdommer***
Hjerte-sykdommer	Takykardi	Arytmi Atrieflimmer Kardiomegali Perikard effusjon Perikarditt	Ventrikulære ekstrasystoler Bradykardi	
Karsykdommer	Hypertensjon Hypotensjon Trombose Vasodilatasjon		Femoral arterietrombose Kapillært lekkasjesyndrom	
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Dyspné Epistakse Hoste Hikke	Hyperventilering Respirasjons-svikt Alveolære blødninger Astma Atelektase Pleural effusjon	Hypoksi	Interstitiell lungesykdom**
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt Diaré Abdominalesmerter Kvalme Oppkast Dyspesi Acites Konstipasjon Ubehag i anus	Hematemese Ileus Øsofagitt	Gastrointestinal blødning	Tannhypoplasi**
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatomegali Gulsott	Hepatisk veneokklusiv leversykdom*		
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett Pruritus Alopeci	Hudavskalling Erytem Pigmentforstyrrelser		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi Ryggsmerter Artralgi			
Sykdommer i nyre og urinveier	Dysuri Oliguri	Hematuri Moderat nedsatt nyrefunksjon		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Prematur menopause Ovariesvikt**
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-	Asteni Frysninger Feber Brystmerter			

Organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
stedet	Ødem Generelt ødem Smerter Smerte eller betennelse på injeksjonsstedet Mukositt			
Undersøkelser	Økt nivå av transaminaser Økt nivå av bilirubin Økt nivå av gamma- glutamyl- transferase Økt nivå av alkalisk fosfatase Vektøkning Unormale pustelyder Forhøyet nivå av kreatinin	Økt nivå av blodureanitrogen Nedsatt ejeksjonsfraksjon		

\*hepatisk veneokklusiv sykdom forekommer hyppigere i den pediatrike populasjonen.

\*\*rapportert etter markedsføring med intravenøs busulfan

\*\*\*rapportert etter markedsføring med peroral busulfan

#### Busulfan i kombinasjon med fludarabin (FB)

Forekomsten av hver bivirkning som er oppgitt i tabellen nedenfor, er definert i henhold til høyeste forekomst observert i publiserte kliniske studier med RIC-regimer. Populasjonen som ble behandlet med FB var tydelig identifisert, uavhengig av regimer for administrering av busulfan og endepunkter. Bivirkninger rapportert i mer enn ett isolert tilfelle, er oppgitt nedenfor etter organklassesystem og frekvens.

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent*
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Virusinfeksjon CMV-reakivering EBV-reakivering Bakterieinfeksjon	Invasiv soppinfeksjon Lungeinfeksjon	Hjerneabscess Cellulitt Sepsis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Febril nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoalbuminemi Elektrolyttforstyrrelser Hyperglykemi		Anoreksi
Psykiatriske lidelser			Agitasjon Forvirringstilstand Hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Nevrologiske sykdommer [ikke klassifisert annet]	Cerebral blødning Encefalopati

Hjertesykdommer			Atrieflimmer
Karsykdommer		Hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Lungeblødning	Respirasjonssvikt
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast Diaré Stomatitt		Gastrointestinal blødning Tannhypoplasi*
Sykdommer i lever og galleveier	Veno-okklusiv leversykdom		Ikterus Leversykdommer
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	
Sykdommer i nyre og urinveier	Hemoragisk cystitt**	Nyresykdommer	Oliguri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mukositt		Asteni Ødem Smerte
Undersøkelser	Forhøyede transaminaser Forhøyet bilirubin Forhøyet alkalinfosfatase	Forhøyet kreatinin	Forhøyet blodlaktatdehydrogenase Forhøyet nivå av urinsyre i blodet Forhøyet nivå av urea i blodet Forhøyet GGT Vektøkning

\* rapportert etter markedsføring

\*\* omfatter hemoragisk cystitt som er induisert av virusinfeksjon

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Den viktigste toksiske effekten er uttalt myeloablasjon og pancytopeni, men også sentralnervesystem, lever, lunger og mage-tarmkanalen kan påvirkes.

Det finnes ingen kjent antidot mot busulfan annet enn hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Uten hematopoietisk stamcelletransplantasjon, vil den anbefalte dosen med busulfan utgjøre en overdosering med busulfan. Hematologisk status bør overvåkes nøye og omfattende symptomatisk behandling iverksettes dersom medisinsk indisert.

Det foreligger to rapporter om at busulfan er dialyserbart, så dialyse bør overveies ved en eventuell overdosering. Da busulfan metaboliseres ved konjugering med glutation, kan administrering av glutation vurderes.

Det må tas hensyn til at overdosering med busulfan også vil øke eksponering for DMA. Hos mennesker er de viktigste toksiske effektene levertoksisitet og effekter på sentralnervesystemet. Endringer i sentralnervesystemet opptrer før de mer alvorlige bivirkningene. Det finnes ingen kjent

spesifikk antidot for overdosering med DMA. Ved overdosering vil håndtering omfatte generell symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, alkyleringsmidler, alkylsulfonater, ATC-kode: L01A B01.

#### Virkningsmekanisme

Busulfan er et potent cytotoxisk middel og et bifunksjonelt alkyleringsmiddel. I vandig medium gir frisetting av metansulfonatgruppene karboniumioner som kan alkylere DNA, noe som antas å være en viktig biologisk mekanisme for dets cytotoxiske effekt.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Busulfan i kombinasjon med cyklofosamid

###### *Hos voksne*

Dokumentasjon vedrørende sikkerhet og effekt av busulfan i kombinasjon med cyklofosamid i BuCy2- regimet før konvensjonell allogene og/eller autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon kommer fra to kliniske studier (OMC-BUS-4 og OMC-BUS-3).

To prospektive, åpne, ukontrollerte fase II-studier med én behandlingsgruppe ble utført hos pasienter med hematologisk sykdom, de fleste med avansert sykdom.

Sykdommer omfattende akutt leukemi etter første remisjon, i første eller påfølgende tilbakefall, i første remisjon (høyrisiko), eller induksjonssvikt, kronisk myelogen leukemi i kronisk eller avansert fase, primær refraktær eller resistent tilbakevendende Hodgkins sykdom eller non-Hodgkins lymfom, og myelodysplastisk syndrom.

Pasientene fikk doser på 0,8 mg/kg busulfan hver 6. time som infusjon, totalt 16 doser etterfulgt av cyklofosamid 60 mg/kg én gang daglig i 2 dager (BuCy2-regime).

Primære effektparametre i disse studiene var myeloablasjon, transplantat festet seg, tilbakefall og overlevelse.

I begge studiene fikk alle pasientene et 16/16 doseringsregime med busulfan. Ingen pasienter ble tatt av behandling på grunn av bivirkninger relatert til busulfan.

Alle pasientene fikk uttalt beinmargssuppresjon. Tiden til absolutt nøytrofiltall  $> 0,5 \times 10^9$ /liter var 13 dager (i området 9-29 dager) hos allogene pasienter (OMC-BUS-4) og 10 dager (i området 8-19 dager) hos autologe pasienter (OMC-BUS-3). Transplantat festet seg hos alle evaluerbare pasienter. Det var ingen primær eller sekundær avvisning av transplantat. Total dødelighet og dødelighet uten tilbakefall mer enn 100 dager etter transplantasjon var henholdsvis (8/61) 13 % og (6/61) 10 % hos allogene pasienter. I samme periode var det ingen dødsfall blant de autologe mottakerne.

##### Pediatrik populasjon

Dokumentasjon vedrørende sikkerhet og effekt av busulfan i kombinasjon med cyklofosamid i BuCy4- eller med melfalan i BuMel-regimet før konvensjonell allogene og/eller autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon er basert på den kliniske studien F60002 IN 101 G0. Pasientene fikk doseringen angitt i pkt. 4.2.

Alle pasientene fikk uttalt beinmargssuppresjon. Tiden til absolutt nøytrofiltall  $> 0,5 \times 10^9$ /liter var 21 dager (i området 12-47 dager) hos allogene pasienter, og 11 dager (i området 10-15 dager) hos autologe pasienter. Transplantat festet seg hos alle barn. Det var ingen primær eller sekundær avvisning av transplantat. 93 % av de allogene pasientene viste komplett kimerisme. Det var ingen regimerelaterte dødsfall i de første 100 dagene etter transplantasjon og opptil 1 år etter transplantasjon.

### Busulfan i kombinasjon med fludarabin (FB)

#### Hos voksne

Dokumentasjon av sikkerhet og effekt av Busulfan i kombinasjon med fludarabin (FB) før allogene HPCT, stammer fra litteraturgjennomgang av 7 publiserte studier med 731 pasienter med myeloide og lymfoide maligniteter, som hadde fått intravenøs infusjon med busulfan én gang daglig i stedet for fire doser daglig.

Pasientene fikk forberedende behandling basert på administrering av fludarabin umiddelbart fulgt av én enkelt dose av busulfan på 3,2 mg/kg daglig i 2 eller 3 etterfølgende dager. Den totale dosen av busulfan per pasient var mellom 6,4 mg/kg og 9,6 mg/kg.

FB-kombinasjonen ga tilstrekkelig myeloablasjon modulert av intensiteten til kondisjoneringsregimet via justering av antall dager med busulfan-infusjon. I de fleste studiene ble det rapportert rask og fullstendig aksept av transplantat hos 80-100 % av pasientene. I de fleste publikasjoner er det rapportert en fullstendig donor-kimerisme ved dag+30 for 90-100 % av pasientene. De langsiktige utfallene bekreftet at effekten ble opprettholdt uten uventede hendelser.

Data fra en nylig fullført prospektiv, multisenter, fase II-studie som inkluderte 80 pasienter i alderen 18 til 65 år, diagnostisert med ulike hematologiske maligniteter, er nå tilgjengelig. Alle pasienter fikk allo-HCT med FB (3 dager med Busulfan) kondisjoneringsregime med redusert intensitet. I denne studien aksepterte alle utenom én pasient transplantatet med en median på 15 (spredning 10-23) dager etter allo-HCT. Den kumulative forekomsten for normalt nøytrofiltall på dag 28 var 98,8 % (95 % KI, 85,7–99,9 %). Normalt platetall ved aksept av transplantat forekom ved median 9 (spredning 1-16) dager etter allo-HCT.

Total overlevelse (OS) ved 2 år var 61,9 % (95 % KI, 51,1-72,7 %). Ved 2 år var den kumulative forekomsten av NRM 11,3 % (95 % KI, 5,5–19,3 %), og tilbakefallsrate eller progresjon fra allo-HCT var 43,8 % (95 % KI, 31,1–55,7 %). Kaplan-Meier-estimatet av DFS ved 2 år var 49,9 % (95 % KI, 32,6–72,7 %).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetikken til busulfan er undersøkt. Opplysningene som presenteres for biotransformasjon og eliminasjon er basert på peroralt busulfan.

### Farmakokinetikk hos voksne

#### Absorpsjon

Farmakokinetikken til intravenøs busulfan ble undersøkt hos 124 evaluerbare pasienter etter 2-timers intravenøs infusjon av totalt 16 doser over 4 dager. Umiddelbar og fullstendig tilgjengelighet av dosen oppnås etter intravenøs infusjon av busulfan. Tilsvarende eksponering i blodet ble sett når plasmakonsentrasjoner ble sammenlignet hos voksne pasienter som fikk peroral og intravenøs busulfan, henholdsvis 1 mg/kg og 0,8 mg/kg. Liten inter- (CV=21 %) og intra- (CV=12 %) individuell pasientvariabilitet av eksponering for busulfan ble vist i en populasjonsfarmakokinetisk analyse med 102 pasienter.

#### Distribusjon

Terminalt distribusjonsvolum  $V_z$  varierte mellom 0,62 og 0,85 liter/kg.

Busulfankonsentrasjoner i cerebrospinalvæske er sammenlignbare med de i plasma, selv om disse konsentrasjonene sannsynligvis ikke er tilstrekkelige for antineoplastisk aktivitet.

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

#### Biotransformasjon

Busulfan metaboliseres hovedsakelig ved konjugering med glutation (spontan og glutation-S-transferasemediert). Glutationkonjugatet metaboliseres videre i lever ved oksidering. Ingen av metabolittene antas å bidra signifikant til effekt eller toksisitet.

#### Eliminasjon

Total plasmaclearance var 2,25 - 2,74 ml/minutt/kg. Terminal halveringstid var 2,8-3,9 timer.

Cirka 30 % av administrert dose utskilles i urin i løpet av 48 timer, med 1 % som uendret busulfan. Eliminering i fæces er ubetydelig. Irreversibel proteinbinding kan forklare ufullstendig gjenfinning. Bidrag fra metabolitter med lang levetid utelukkes ikke.

#### Linearitet

Det ble vist at busulfaneksponering økte proporsjonalt med dosen etter intravenøs busulfan opp til 1 mg/kg.

Sammenlignet med regimet med dosering fire ganger daglig, er regimet med dosering én gang daglig karakterisert ved høyere maksimalkonsentrasjon, ingen legemiddelakkumulering og en utvaskingsperiode (uten sirkulerende busulfan) mellom etterfølgende administreringer.

Litteraturgjennomgangen gjorde det mulig å sammenligne PK-serier enten fra samme studie eller mellom flere studier, og viste uendrede dose-uavhengige farmakokinetiske parametre uansett dose eller administreringsskjema. Det ser ut til at den anbefalte intravenøse busulfandosen, administrert enten som én infusjon (3,2 mg/kg) eller som 4 separate infusjoner (0,8 mg/kg), gir ekvivalent daglig plasmaeksponering med tilsvarende inter- og intra-variabilitet. Kontrollen av AUC for intravenøs busulfan innenfor det terapeutiske vinduet, er derfor ikke endret, og det ble vist en tilsvarende måloppnåelse for de to skjemaene

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Litteraturen for busulfan antyder et terapeutisk AUC-vindu på 900-1500 mikromol/liter.minutt per administrering (tilsvarer en daglig eksponering på mellom 3600 og 6000 mikromol/l.minutt). I kliniske studier med intravenøs busulfan administrert i en dose på 0,80 mg/kg fire ganger daglig, var 90 % av pasientenes AUC-verdier under øvre grense for AUC (1500 mikromol/liter.minutt), og minst 80 % var innenfor tilsiktet terapeutisk vindu (900-1500 mikromol/liter.minutt). Tilsvarende ble oppnådd innenfor den daglige eksponeringen på 3600 - 6000 mikromol/l.minutt etter administrering av intravenøs busulfan i en dose på 3,2 mg/kg én gang daglig.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt lever- eller nyrefunksjon*

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på fordeling av busulfan gitt intravenøst er ikke undersøkt.

Effekten av nedsatt leverfunksjon på fordeling av busulfan gitt intravenøst er ikke undersøkt. Risikoen for levertoksisitet kan likevel være økt hos denne populasjonen.

Tilgjengelige data for intravenøs busulfan hos pasienter > 60 år har ikke vist noen alderseffekter på clearance av busulfan.

##### *Pediatrik populasjon*

Kontinuerlig variasjon i clearance på 2,52-3,97 ml/minutt/kg er vist hos barn fra < 6 måneder opptil 17 år. Terminal halveringstid varierte fra 2,24 til 2,5 timer. Inter- og intrapasientvariasjoner i plasmaeksponering var lavere enn henholdsvis 20 % og 10 %. En populasjonsfarmakokinetisk analyse er utført i en gruppe med 205 barn fordelt i henhold til kroppsvekt (3,5-62,5 kg), biologiske egenskaper og sykdommer (ondartet og ikke ondartet), og er dermed representativ for den høye heterogeniteten blant barn som gjennomgår hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Denne studien viste at kroppsvekt er den dominerende kovariat for å forklare farmakokinetisk variabilitet av busulfan hos barn over kroppsoverflate eller alder.

Ved anbefalt dosering for barn som beskrevet i pkt. 4.2, nådde over 70 % og opptil 90 % av barn  $\geq$  9 kg det terapeutiske vinduet (900-1500 mikromol/liter.minutt). Det ble imidlertid sett en høyere variabilitet hos barn < 9 kg, der 60 % av barna nådde det terapeutiske vinduet (900-1500 mikromol/liter.minutt). For de resterende 40 % av barna < 9 kg som havnet utenfor det terapeutiske vinduet, var AUC jevnt fordelt enten under eller over ønskede grenseverdier; dvs. 20 % < 900 mikromol/liter.minutt og 20 % > 1500 mikromol/liter.minutt etter en dose på 1 mg/kg. Hos barn < 9 kg kan overvåking av busulfankonsentrasjonen i plasma (terapeutisk legemiddelovervåking) for dosejustering derfor gi bedre busulfaneffekt, spesielt hos ekstremt små barn og for tidlig født.

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold:

Vellykket “engraftment”. som ble oppnådd hos alle pasientene i fase II-studiene, viser at de ønskede AUC-verdiene er riktige. Forekomst av hepatisk veneokklusiv sykdom var ikke relatert til overeksponering. Farmakokinetiske/farmakodynamiske interaksjoner ble sett mellom stomatitt og AUC hos autologe pasienter og mellom bilirubinøkning og AUC i en kombinert autolog og allogenis pasientanalyse.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Busulfan er mutagent og klastogent. Busulfan var mutagent hos *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* og bygg. Busulfan induerte kromosomendringer *in vitro* (celler fra gnagere og mennesker) og *in vivo* (gnagere og mennesker). Ulike kromosomforandringer er observert i celler hos pasienter som får peroral busulfan.

Busulfan tilhører en klasse forbindelser som er potensielt karsinogene på grunn av sin virkningsmekanisme. På bakgrunn av humane data er busulfan klassifisert av IARC som et humant karsinogen. WHO har konkludert med at det er en årsakssammenheng mellom busulfaneksponering og kreft. Tilgjengelige dyredata underbygger det karsinogene potensialet til busulfan. Intravenøs administrering av busulfan hos mus økte forekomsten av thymus- og ovariesvulster signifikant.

Busulfan er teratogent hos rotte, mus og kanin. Misdannelser og avvik omfattet signifikante endringer i muskler og skjelett, økning av kroppsvekt og størrelse. Hos drektige rotter ga busulfan sterilitet hos både hann- og hunnavkom som følge av fravær av kimceller i testikler og ovarier. Det er vist at busulfan forårsaker sterilitet hos gnagere. Busulfan reduserte antallet oocytter hos hunnrotter og forårsaket sterilitet hos hannrotter og hamstre.

Gjentatte doser av DMA gav tegn på levertoksisitet, først økt nivå av kliniske enzymer i serum etterfulgt av histopatologiske endringer i hepatocytene. Høyere doser kan gi levernekrose, og leverskade kan ses etter kraftige enkelteksponeringer.

DMA er teratogent hos rotte. Doser på 400 mg/kg/dag av DMA gitt under organogenese forårsaket signifikante utviklingsavvik. Misdannelsene omfattet alvorlige endringer i hjerte og/eller hovedårer: felles truncus arteriosus og ingen ductus arteriosus, koarktasjon av truncus pulmonalis og lungearterier, intraventrikulære defekter i hjertet. Andre hyppige avvik omfattet ganespalte, anasarka og skjelettavvik i ryggvirvler og ribbein. DMA nedsetter fertilitet hos hann- og hunngnagere. En enkel subkutan dose på 2,2 g/kg gitt på drektighetsdag 4 ga drektighetavbrudd hos 100 % av testede hamstre. En daglig DMA-dose på 450 mg/kg gitt til rotter i 9 dager forårsaket inaktiv spermatogenese.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dimetylacetamid  
Makrogol 400

### 6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

På grunn av uforlikelighet skal det ikke benyttes infusjonsutstyr som inneholder polykarbonat sammen med busulfan..

### 6.3 Holdbarhet

2 år



## Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet etter fortynning med glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske er vist i:

- 8 timer (inkludert infusjonstid) etter fortynning ved oppbevaring ved  $25\pm 2$  °C
- 12 timer etter fortynning ved oppbevaring ved 2-8 °C etterfulgt av 3 timers oppbevaring ved  $25\pm 2$  °C (inkludert infusjonstid).

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart etter fortynning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -forhold før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke overskride betingelsene nevnt over, når fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2-8 °C).  
Fortynnet oppløsning skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i klare, fargeløse hetteglass (type I) med teflonbelagt gummipropp og forseglet med en flip-off aluminiumsforsegling. Hvert hetteglass er forsynt med en beskyttende plastfolie.

Pakningsstørrelse  
1 pakning med 8 hetteglass (8 esker med 1 hetteglass).

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Tilberedning av Busulfan Fresenius Kabi

Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft må følges.

Alle prosedyrer for overføring krever streng overholdelse av aseptiske teknikker, fortrinnsvis ved bruk av avtrekk med vertikal laminær luftstrøm.

Som for andre cytotoksiske forbindelser, skal det utvises forsiktighet ved håndtering og tilberedning av busulfanoppløsning:

- Bruk av hansker og beskyttende bekledding anbefales.
- Dersom konsentratet eller fortynnet busulfanoppløsning kommer i kontakt med hud eller slimhinner, vaskes umiddelbart grundig med vann.

#### Beregning av mengde Busulfan Fresenius Kabi som skal fortynnes og mengde fortynningsvæske

Busulfan Fresenius Kabi må fortynnes før bruk med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske.

Mengde fortynningsvæske må være 10 ganger volumet av Busulfan Fresenius Kabi for å sikre endelig konsentrasjon av busulfan på ca. 0,5 mg/ml. For eksempel:

Mengde Busulfan Fresenius Kabi og fortynningsvæske som skal administreres beregnes som følger: for en pasient med kroppsvekt Y kg:

- Mengde Busulfan Fresenius Kabi:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busulfan Fresenius Kabi som skal fortynnes}$$

Y: pasientens kroppsvekt i kg  
D: busulfandose (se pkt. 4.2)

- Mengde fortynningsvæske:

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

For å tilberede den endelige infusjonsvæsken, tilsett (A) ml Busulfan Fresenius Kabi til (B) ml fortynningsvæske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske).

#### Tilberedning av infusjonsvæske

- Busulfan Fresenius Kabi skal tilberedes av kvalifisert helsepersonell ved hjelp av steril overføringsteknikk. Bruk en sprøyte (ikke polykarbonat) med en kanyle:
  - det beregnede volumet av konsentrat må trekkes opp fra hetteglasset.
  - innholdet i sprøyten må overføres til en infusjonspose (eller sprøyte) som allerede inneholder den beregnede mengden fortynningsvæske. Busulfan Fresenius Kabi må alltid tilsettes i fortynningsvæsken, ikke fortynningsvæsken i Busulfan Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi må ikke tilsettes i en infusjonspose som ikke inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske.
- Oppløsningen må blandes godt ved å vende flere ganger.

Etter fortykning inneholder 1 ml infusjonsvæske 0,5 mg busulfan.

Fortynnet Busulfan Fresenius Kabi er en klar, fargeløs oppløsning.

#### Bruksanvisning

Skyll infusjonsslangen før og etter hver infusjon med ca. 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske.

Det gjenværende legemidlet må ikke skylles inn i infusjonsslangen da hurtig infusjon av busulfan ikke er testet og ikke anbefales.

Hele den forskrevne busulfandosen skal gis i løpet av 2 eller 3 timer avhengig av kondisjoneringsregimet.

Små volumer kan gis over 2 timer ved hjelp av elektriske sprøyter. Da skal infusjonssett med minimalt primevolum brukes (dvs. 0,3-0,6 ml), primes med legemiddeloppløsning før igangsetting av den faktiske infusjonen med busulfan og deretter skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske.

Busulfan må ikke infunderes samtidig med annen intravenøs oppløsning.

Infusjonsutstyr som inneholder polykarbonat, må ikke benyttes sammen med busulfan. Kun klare oppløsninger uten partikler skal brukes.

Busulfan er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoxiske legemidler.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/951/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. september 2014  
Dato for siste fornyelse: 20. juni 2019

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Tyskland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Yttereske med 8 hetteglass

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
busulfan

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ml konsentrat inneholder 6 mg busulfan som gir 0,5 mg/ml busulfan etter fortyning.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Dimetylacetamid og makrogol 400

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

8 hetteglass med 10 ml

60 mg per hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk etter fortyning.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**



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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/951/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

Eske med 1 hetteglass

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
busulfan

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ml konsentrat inneholder 6 mg busulfan som gir 0,5 mg/ml busulfan etter fortynning.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Dimetylacetamid og makrogol 400

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 10 ml.

60 mg per hetteglass.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk etter fortynning.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/951/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

Hetteglass

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml sterilt konsentrat  
busulfan  
i.v. etter fortynning

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

60 mg/10 ml

**6. ANNET**

Cytostatikum

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

busulfan

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Busulfan Fresenius Kabi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Busulfan Fresenius Kabi
3. Hvordan du bruker Busulfan Fresenius Kabi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Busulfan Fresenius Kabi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Busulfan Fresenius Kabi er og hva det brukes mot**

Dette legemidlet inneholder virkestoffet busulfan som tilhører en gruppe legemidler som kalles alkyleringsmidler. Busulfan Fresenius Kabi ødelegger den opprinnelige beinmargen før en transplantasjon.

Busulfan Fresenius Kabi brukes til voksne, nyfødte, barn og unge som **behandling før transplantasjon**.

Hos voksne brukes Busulfan Fresenius Kabi i kombinasjon med cyklofosamid eller fludarabin.

Hos nyfødte, barn og ungdom brukes dette legemidlet i kombinasjon med cyklofosamid eller melfalan.

Du vil få dette forberedende legemidlet før du får transplantasjon av enten beinmarg eller bloddannende (hematopoietiske) stamceller.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Busulfan Fresenius Kabi**

**Bruk ikke Busulfan Fresenius Kabi:**

- dersom du er allergisk overfor busulfan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid, eller tror du kan være gravid.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Busulfan Fresenius Kabi er et kraftig cytotoxisk legemiddel som gir betydelig reduksjon i antall blodceller. Ved anbefalt dose er dette den ønskede effekten. Du vil derfor bli fulgt nøye opp.

Det er mulig at bruk av Busulfan Fresenius Kabi kan øke risikoen for å få en annen kreftform i fremtiden. Du bør informere legen:

- dersom du har lever-, nyre-, hjerte- eller lungeproblemer,
- dersom du har hatt krampeanfallet,
- dersom du for tiden bruker andre legemidler.

## **Dannelse av blodpropp i de små blodårene kan forekomme etter stamcelletransplantasjon (HCT) ved høye doser av legemidlet du behandles med i kombinasjon med andre legemidler.**

### **Andre legemidler og Busulfan Fresenius Kabi**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Busulfan Fresenius Kabi kan påvirke eller blir påvirket av andre legemidler.

Det bør utvises spesiell forsiktighet hvis du bruker itrakonazol og metronidazol (brukes ved visse infeksjoner) eller ketobemidon (brukes ved smerter) eller deferasiroks (et legemiddel som brukes til å fjerne jernoverskudd fra kroppen din), da dette kan øke bivirkningene.

Bruk av paracetamol i løpet av de siste 72 timene før eller sammen med Busulfan Fresenius Kabi bør gjøres med forsiktighet.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Kvinner må ikke bli gravide under behandling med Busulfan Fresenius Kabi og i opptil 6 måneder etter avsluttet behandling.

Kvinner må slutte å amme før de starter behandlingen med Busulfan Fresenius Kabi.

Det må brukes sikker prevensjon når en av partene får behandling med Busulfan Fresenius Kabi.

Det er mulig at du ikke lenger kan få barn (infertilitet) etter behandling med Busulfan Fresenius Kabi. Hvis du har spørsmål vedrørende å få barn, bør du diskutere dette med legen før behandling. Busulfan Fresenius Kabi kan også gi symptomer på overgangsalder og hos unge jenter kan det hindre at puberteten starter.

Menn som behandles med Busulfan Fresenius Kabi rådes til ikke å gjøre en kvinne gravid under behandling og i opptil 6 måneder etter avsluttet behandling

## **3. Hvordan du bruker Busulfan Fresenius Kabi**

### **Dosering og administrasjon**

Dosen av Busulfan vil bli beregnet ut fra kroppsvekten din.

#### Voksne:

##### *Busulfan i kombinasjon med cyklofosamid*

- Den anbefalte dosen av Busulfan Fresenius Kabi er 0,8 mg/ kg
- Hver infusjon vil vare i 2 timer
- Busulfan vil bli gitt hver 6. time de 4 siste dagene før transplantasjon

##### *Busulfan i kombinasjon med fludarabin*

- Anbefalt dose av Busulfan er 3,2 mg per kg
- Hver infusjon vil vare i 3 timer
- Busulfan vil bli gitt én gang daglig de 2 eller 3 siste dagene før transplantasjon

#### Nyfødte, barn og ungdom (0-17 år):

Den anbefalte dosen av Busulfan Fresenius Kabi i kombinasjon med cyklofosamid eller melfalan er basert på kroppsvekt og varierer mellom 0,8 og 1,2 mg/kg.

### **Legemidler før du får Busulfan Fresenius Kabi:**

Før du får Busulfan Fresenius Kabi, vil du få følgende legemidler

- krampestillende legemidler for å forebygge krampeanfall (fenytoin eller benzodiazepiner) og
- kvalmestillende legemidler for å forebygge oppkast.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Busulfan Fresenius Kabi forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### Alvorlige bivirkninger:

De alvorligste bivirkningene ved behandling med busulfan eller av transplantasjonsmetoden kan omfatte redusert antall sirkulerende blodceller (tilsiktet effekt av legemidlet for å forberede deg til transplantatinfusjon), infeksjon, leversykdommer inkludert blokkering av en levervene, transplantat-mot-vert-sykdom (transplantatet angriper kroppen din) og lungekomplikasjoner. Kontakt legen din umiddelbart dersom du får noen av følgende symptomer. Legen vil overvåke blodcelltallene og leverenzymene regelmessig for å kunne oppdage og håndtere slike hendelser.

### Andre bivirkninger kan være:

#### Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

**Blod:** redusert antall sirkulerende blodceller (røde og hvite) og blodplater. **Infeksjoner. Nervesystem:** søvnløshet, angst, svimmelhet og depresjon. **Ernæring:** tap av appetitt, nedsatt nivå av magnesium, kalsium, kalium, fosfat og albumin i blodet, samt økt blodsukknivå. **Hjerte:** økt hjerterefrekvens, økt eller redusert blodtrykk, utvidede blodårer (vasodilatasjon) og blodpropper. **Åndedrett:** kortpustethet, rennende nese (rhinitt), sår hals, hoste, hikke, neseblødning, unormale pustelyder. **Mage-tarm:** kvalme, betennelse i slimhinnene i munnen, oppkast, buksmerter, diaré, forstoppelse, halsbrann, ubehag i endetarmsåpningen, væske i buken. **Lever:** forstørret lever, gulsott, blokkering av en levervene. **Hud:** utslett, kløe, hårtap. **Muskler og skjelett:** rygg-, muskel- og leddsmerter. **Nyre:** økt utskillelse av kreatinin, ubehag ved vannlating, redusert urinmengde og blod i urinen. **Generelt:** feber, hodepine, slapphet, frysninger, smerter, allergisk reaksjon, hevelse (ødem), generelle smerter eller betennelse på injeksjonsstedet, brystmerter, betennelse i slimhinner. **Undersøkelser:** økt nivå av leverenzymmer og vektøkning.

#### Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

**Nervesystem:** forvirring, nevrologiske sykdommer. **Ernæring:** lavt nivå av natrium i blodet. **Hjerte:** endret og unormal hjerterytm, væskeopphopning eller betennelse rundt hjertet, redusert mengde blod pumpes ut fra hjertet. **Åndedrett:** raskere pust, åndedrettssvikt, blødninger i alveolene (små poser i lungene), astma, kollaps av små områder i lungene, væske rundt lungene. **Mage-tarm:** betennelse i slimhinnene i spiserøret, lammelse i tarmen, blodig oppkast. **Hud:** fargeendringer, rødhet i huden, hudavskalling. **Nyre:** økt nivå av nitrogenforbindelser i blodstrømmen, moderat nedsatt nyrefunksjon, nyresykdom.

#### Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

**Nervesystem:** delirium, nervøsitet, hallusinasjon, uro, unormal hjernefunksjon, hjerneblødninger og krampeanfallet. **Hjerte:** blodpropp i lårarterie, blodpropp, ekstra hjerteslag, redusert hjerterefrekvens, lekkasje av væske fra små blodårer (kapillærer). **Åndedrett:** redusert mengde oksygen i blodet. **Mage-tarm:** blødning i mage og/eller tarm.

#### Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Nedsatt funksjon av eggstokker eller testikler.

Forstyrrelser på linsen inkludert sløret øyelinse (grå stær), og uklart syn (tynnere hornhinne).

Symptomer på overgangsalder og sterilitet hos kvinner.

Hjerneabscess, betennelse i huden, generalisert infeksjon.

Lever sykdom.

Forhøyet nivå av laktatdehydrogenase i blodet.

Forhøyet nivå av urinsyre og urea i blodet.

Ufullstendig utvikling av tenner.

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.



## 5. Hvordan du oppbevarer Busulfan Fresenius Kabi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP/Utløpsdato.

*Uåpnede hetteglass:*

Oppbevares i kjøleskap (2-8 °C).

*Fortynnet oppløsning:*

Kjemisk og fysisk stabilitet etter fortynning med glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske er vist i 8 timer (inkludert infusjonstid) etter fortynning ved oppbevaring ved 25±2 °C, eller 12 timer etter fortynning ved oppbevaring ved 2-8 °C etterfulgt av 3 timer oppbevart ved 25±2 °C (inkludert infusjonstid). Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Busulfan Fresenius Kabi

- Virkestoff er busulfan. 1 ml konsentrat inneholder 6 mg busulfan (60 mg i hetteglasset).  
Etter fortynning: én ml oppløsning inneholder ca. 0,5 mg busulfan.
- Andre innholdsstoffer er dimetylacetamid og makrogol 400.

### Hvordan Busulfan Fresenius Kabi ser ut og innholdet i pakningen

Busulfan Fresenius Kabi er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Etter fortynning er Busulfan Fresenius Kabi en klar, fargeløs, viskøs løsning.

Busulfan Fresenius Kabi er levert i fargeløse hetteglass, hvert hetteglass inneholder 60 mg busulfan. Hvert hetteglass er forsynt med en beskyttende plastfolie. Hvert hetteglass inneholder 10 ml konsentrat.

*Pakningsstørrelse*

1 pakning med 8 hetteglass (8 esker med 1 hetteglass).

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/YYYY}**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

## TILBEREDNINGSANVISNING

### **Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning busulfan**

Les denne anvisningen før tilberedning og administrering av Busulfan Fresenius Kabi.

#### **1. HVORDAN LEGEMIDLET LEVERES**

Busulfan Fresenius Kabi leveres som en klar, fargeløs, viskøs oppløsning i 10 ml klare, fargeløse hetteglass (type I). Busulfan Fresenius Kabi må fortynnes før administrering.

#### **2. ANBEFALING FOR TRYGG HÅNDTERING**

Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft må følges.

Alle prosedyrer for overføring krever streng overholdelse av aseptiske teknikker, fortrinnsvis ved bruk av avtrekk med vertikal laminær luftstrøm.

Som for andre cytotoksiske forbindelser, skal det utvises forsiktighet ved håndtering og tilberedning av busulfanoppløsning:

- Bruk av hansker og beskyttende bekledning anbefales.
- Dersom konsentratet eller fortynnet busulfanoppløsning kommer i kontakt med hud eller slimhinner, vaskes umiddelbart grundig med vann.

#### Beregning av mengde Busulfan Fresenius Kabi som skal fortynnes og mengde fortynningsvæske

Busulfan Fresenius Kabi må fortynnes med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske.

Mengde fortynningsvæske må være 10 ganger volumet av konsentratet for å sikre endelig konsentrasjon av Busulfan Fresenius Kabi på ca. 0,5 mg/ml. For eksempel:

Mengde Busulfan Fresenius Kabi og fortynningsvæske som skal administreres beregnes som følger: for en pasient med kroppsvekt Y kg:

- Mengde Busulfan Fresenius Kabi:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busulfan Fresenius Kabi som skal fortynnes}$$

Y: pasientens kroppsvekt i kg  
D: busulfandose (se preparatomtalen pkt. 4.2)

- Mengde fortynningsvæske:

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

For å tilberede den endelige infusjonsvæsken, tilsett (A) ml Busulfan Fresenius Kabi til (B) ml fortynningsvæske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske).

#### Tilberedning av infusjonsvæske

Busulfan Fresenius Kabi skal tilberedes av kvalifisert helsepersonell ved hjelp av steril overføringsteknikk.

- Bruk en sprøyte (ikke polykarbonat) med en kanyle:
  - det beregnede volumet av Busulfan Fresenius Kabi må trekkes opp fra hetteglasset.
  - innholdet i sprøyten må overføres til en infusjonspose (eller sprøyte) som allerede inneholder den beregnede mengden fortynningsvæske. Busulfan Fresenius Kabi må alltid tilsettes i fortynningsvæsken, ikke fortynningsvæsken i Busulfan Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi må ikke tilsettes i en infusjonspose som ikke inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske.
- Oppløsningen må blandes godt ved å vende flere ganger.

Etter fortynning inneholder 1 ml infusjonsvæske 0,5 mg busulfan.

Fortynnet Busulfan Fresenius Kabi er en klar, fargeløs oppløsning.

#### Bruksanvisning

Skyll infusjonsslangen før og etter hver infusjon med ca. 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske.

Det gjenværende legemidlet må ikke skylles inn i infusjonsslangen da hurtig infusjon av busulfan ikke er testet og ikke anbefales.

Hele den forskrevne busulfandosen skal gis i løpet av to eller tre timer avhengig av kondisjoneringsregimet.

Små volumer kan gis over 2 timer ved hjelp av elektriske sprøyter. Da skal infusjonssett med minimalt primevolum brukes (dvs. 0,3-0,6 ml), primes med legemiddeloppløsning før igangsetting av den faktiske infusjonen med busulfan og deretter skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske.

Busulfan må ikke infunderes samtidig med annen intravenøs oppløsning.

På grunn av uforlikelighet skal det ikke benyttes infusjonsutstyr som inneholder polykarbonat sammen med busulfan.

Kun til engangsbruk. Kun klare oppløsninger uten partikler skal brukes.

#### Oppbevaringsbetingelser

*Uåpnede hetteglass:*

Oppbevares i kjøleskap (2-8 °C).

*Fortynnet oppløsning:*

Kjemisk og fysisk stabilitet etter fortynning med glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske er vist i 8 timer (inkludert infusjonstid) etter fortynning ved oppbevaring ved 25±2 °C eller 12 timer etter fortynning ved oppbevaring ved 2-8 °C etterfulgt av 3 timers oppbevaring ved 25±2 °C (inkludert infusjonstid).

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart etter fortynning.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke overskride betingelsene nevnt over når fortynning er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Fortynnet oppløsning skal ikke fryses.

### **3. PROSEDYRE FOR FORSVARLIG DESTRUKSJON**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoxiske legemidler.