

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu obsahuje 6 mg busulfánu (60 mg v 10 ml).

Po zriedení: 1 ml roztoku obsahuje 0,5 mg busulfánu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry, bezfarebný viskózný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Busulfan v kombinácii s cyklofosfamidom (BuCy2) je indikovaný ako prípravná liečba predchádzajúca konvenčnej transplantácii hematopoetických progenitorových buniek (HPCT) u dospelých pacientov, kde je táto kombinácia považovaná za najlepšiu dostupnú možnosť.

Busulfan po fludarabíne (FB) je indikovaný ako prípravná liečba predchádzajúca transplantácii hematopoetických progenitorových buniek (HPCT) u dospelých pacientov, ktorí sú vhodní na prípravný režim so zníženou intenzitou (RIC).

Busulfan v kombinácii s cyklofosfamidom (BuCy4) alebo melfalánom (BuMel) je indikovaný ako prípravná liečba pred konvenčnou transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek u pediatrických pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie Busulfanu sa má uskutočniť pod dohľadom lekára so skúsenosťami s prípravnou terapiou pred transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek.

Busulfan sa podáva pred transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek (HPCT).

Dávkovanie

Busulfan v kombinácii s cyklofosfamidom alebo melfalánom

U dospelých

Odporúčaná dávka a schéma podávania je:

- 0,8 mg/kg telesnej hmotnosti (TH) busulfánu vo forme dvojhodinovej infúzie každých 6 hodín počas 4 po sebe nasledujúcich dní, spolu 16 dávok,
- následne 60 mg cyklofosfamidu/kg telesnej hmotnosti (TH)/deň počas 2 dní so začiatkom podávania najmenej 24 hodín po 16. dávke busulfánu (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia (0 až 17 rokov)

Odporúčaná dávka busulfánu je nasledovná:

<u>Súčasná telesná hmotnosť (kg)</u>	<u>Dávka Busulfanu (mg/kg)</u>
< 9	1,0
9 až < 16	1,2
16 až 23	1,1
> 23 až 34	0,95
> 34	0,8

s následným podaním:

- cyklofosfamidu (BuCy4) v 4 cykloch v dávke 50 mg/kg telesnej hmotnosti alebo
 - jednorazovým podaním melfalánu (BuMel) v dávke 140 mg/m²
- so začiatkom podávania minimálne 24 hodín po 16. dávke busulfánu (pozri časť 4.5).

Busulfan sa podáva vo forme dvojhodinovej infúzie každých 6 hodín počas 4 po sebe nasledujúcich dní. Celkovo pacient dostane 16 dávok Busulfanu pred podaním cyklofosfamidu alebo melfalánu a transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek (HCPT).

Starší pacienti

Pacienti starší ako 50 rokov (n=23) boli úspešne liečení busulfánom bez úpravy dávky. Pre bezpečné používanie busulfánu u pacientov starších ako 60 rokov sú však dostupné iba obmedzené informácie. U starších pacientov sa má používať rovnaká dávka (pozri časť 5.2) ako u dospelých (vo veku < 50 rokov).

Busulfan v kombinácii s fludarabínom (FB)

U dospelých

Odporúčaná dávka a schéma podávania je:

- fludarabín podávaný vo forme jednorazovej jednod hodinovej infúzie denne v dávke 30 mg/m² počas 5 po sebe nasledujúcich dní alebo 40 mg/m² počas 4 po sebe nasledujúcich dní.
- Busulfan sa bude podávať v dávke 3,2 mg/kg vo forme jednorazovej trojhodinovej infúzie denne hneď po fludarabíne počas 2 alebo 3 po sebe nasledujúcich dní.

Pediatrická populácia (0 až 17 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť FB v pediatrickej populácii neboli stanovené.

Starší pacienti

Podávanie režimu FB sa u starších pacientov špeciálne neskúmalo. V publikáciách sa však hlásilo, že prípravný režimom FB priniesol u viac ako 500 pacientov vo veku ≥ 55 rokov podobné výsledky účinnosti ako u mladých pacientov. Žiadna úprava dávky sa nepovažovala za nevyhnutnú.

Obézni pacienti

U dospelých

U obéznych pacientov sa má zvážiť dávkovanie založené na prispôsobenej ideálnej telesnej hmotnosti (PITH).

Ideálna telesná hmotnosť (ITH) sa počíta nasledovne:

ITH mužov (kg) = 50 + 0,91 x (výška v cm-152);

ITH žien (kg) = 45 + 0,91 x (výška v cm-152).

Prispôsobená ideálna telesná hmotnosť (PITH) sa počíta nasledovne:

PITH = ITH + 0,25 x (súčasná telesná hmotnosť-ITH).

V pediatrickej populácii

Tento liek sa neodporúča u obéznych detí a dospievajúcich s indexom telesnej hmotnosti Hmotnosť (kg)/(m²) > 30 kg/m² dovedy, kým nebudú k dispozícii ďalšie údaje.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili, keďže sa však busulfán čiastočne vylučuje do moču, u týchto pacientov sa neodporúča upravovať dávkovanie. Odporúča sa však opatrnosť (pozri časti 4.8 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Busulfán sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene. Odporúča sa opatrnosť, hlavne u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Busulfán je na intravenózne použitie.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Tento liek sa musí pred podávaním zriediť. Výsledná koncentrácia sa musí priblížiť hodnote 0,5 mg/ml busulfánu. Busulfán sa má podávať vnútrožilovou infúziou cez centrálny žilový katéter.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Busulfán sa nesmie podávať rýchlou vnútrožilovou alebo periférnou injekciou a ani ako *bolus*.

U všetkých pacientov musí liečba busulfánom predchádzať liečba antikonvulzívmi, aby sa predišlo záchvatom kŕčov, hlásených po použití vysokej dávky busulfánu.

Odporúča sa podávať antikonvulzíva 12 hodín pred podaním busulfánu a 24 hodín po podaní poslednej dávky busulfánu.

V štúdiách s dospelými a pediatrickými pacientmi dostávali pacienti buď fenytoín, alebo benzodiazepíny ako profylaktickú liečbu záchvatov (pozri časti 4.4 a 4.5). Pred prvou dávkou busulfánu sa majú podať antiemetiká a počas liečby sa majú ďalej podávať podľa pevnej schémy v súlade s miestnou praxou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Následkom liečby busulfánom pri odporúčanej dávke a dávkovaní je výrazná myelosupresia, ktorá sa vyskytuje u všetkých pacientov. Môže sa vyskytnúť granulocytopenia, trombocytopenia, anémia alebo ich rôzne kombinácie. Počas liečby sa majú robiť pravidelné kontroly kompletného krvného obrazu, vrátane diferenciálneho obrazu bielych krviniek a počtu trombocytov až do dosiahnutia referenčných hodnôt.

Na prevenciu a liečbu infekcií počas neutropenického obdobia sa má zvážiť profylaktické alebo empirické použitie antiinfektív (proti baktériám, plesniam, vírusom). Podľa lekárskej indikácie sa má počítať s podávaním erytrocytov a trombocytov, rovnako ako aj s podávaním rastových faktorov, ako je faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF).

U dospelých: Absolútna hodnota neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$ sa vyskytla v priemere 4 dni po transplantácii u 100 % pacientov a obnovila sa v priemere na 10. a 13. deň po autológnej alebo alogénnej transplantácii v uvedenom poradí (priemerné neutropenické obdobie jednotlivo 6 a 9 dní).

Trombocytopenia ($< 25 \times 10^9/l$ alebo vyžadujúca transfúziu trombocytov) sa vyskytla v priemere medzi 5. a 6. dňom u 98 % pacientov. Anémia (hemoglobín $< 8,0 \text{ g/dl}$) sa vyskytla u 69 % pacientov.

V pediatrickej populácii: Absolútna hodnota neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$ sa vyskytla v priemere 3 dni po transplantácii u 100 % pacientov a obnovila sa v priemere 5 dní po transplantácii vlastného a 18,5 dní po transplantácii cudzieho tkaniva. Trombocytopenia ($< 25 \times 10^9/l$ alebo vyžadujúca si transfúziu trombocytov) sa vyskytla u 100 % detských pacientov. Anémia (hemoglobín $< 8,0$ g/dl) sa vyskytla u 100 % pacientov.

V niektorých prípadoch môže byť u detí s hmotnosťou < 9 kg potrebné terapeutické sledovanie liečiva, predovšetkým u veľmi malých detí a novorodencov (pozri časť 5.2).

Fanconi anemické bunky sú precitlivené na alkylizujúce látky. S použitím busulfánu ako lieku, ktorý pripravuje deti s Fanconiho anémiou na HSC transplantáciu sú obmedzené klinické skúsenosti. Z tohto dôvodu sa má busulfán používať u týchto pacientov s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poškodením pečene sa busulfán neskúmal. Keďže busulfán sa z väčšej časti metabolizuje cez pečeň, pri používaní busulfánu sa má postupovať opatrne u pacientov s existujúcim poškodením funkcie pečene a hlavne u tých so závažným poškodením pečene. Pri liečbe týchto pacientov sa odporúča pravidelné sledovanie transamináz v sére, alkalických fosfátov a bilirubínu počas 28 dní po transplantácii pre včasné zistenie hepatotoxicity.

Venookluzívne ochorenie pečene je hlavnou komplikáciou, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby busulfánom. Pacienti, ktorí boli liečení predchádzajúcou radiačnou terapiou, chemoterapiou viac ako alebo rovnajúcou sa 3 cyklom alebo predchádzajúcou transplantáciou progenitorových buniek, sú vystavení väčšiemu riziku (pozri časť 4.8).

Kvôli možnému zníženiu metabolizmu busulfánu (pozri časť 4.5) sa má, pri použití paracetamolu pred (menej ako 72 hodín) alebo súčasne s busulfánom, postupovať opatrne.

U žiadneho z liečených pacientov v klinických štúdiách sa nediagnostikovala srdcová tamponáda alebo iná špecifická srdcová patológia súvisiaca s busulfánom. Avšak funkcia srdca sa má pravidelne monitorovať u pacientov, ktorí dostávajú busulfán (pozri časť 4.8).

Výskyt syndrómu akútnych respiračných porúch s následným zlyhaním dýchania spojeným s intersticiálnou pľúcnou fibrózou bol v štúdiách s busulfánom hlásený u jedného pacienta, ktorý zomrel, hoci žiadna jasná etiológia nebola zistená. Okrem toho, busulfán môže vyvolať pľúcnu toxicitu, ktorá môže byť súčasťou účinkov vyvolaných inými cytotoxickými látkami. Preto sa má venovať pozornosť akémukoľvek pľúcnemu problému u pacientov s ožarovaním v oblasti mediastína alebo pľúc v anamnéze (pozri časť 4.8).

Počas liečby busulfánom, sa má zväziť pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.8).

Pri liečbe veľkou dávkou busulfánu boli hlásené záchvaty kŕčov. Pri podávaní odporúčanej dávky busulfánu pacientom so záchvatmi kŕčov v anamnéze sa má postupovať so zvýšenou opatrnosťou. Pacientom sa majú profylakticky podávať antikonvulzíva. V štúdiách s dospelými a pediatrickými pacientmi boli údaje s busulfánom získané pri súbežnom podávaní buď s fenytoínom alebo benzodiazepínmi na profylaxiu záchvatov. Účinok týchto antikonvulzívnych látok na farmakokinetiku busulfánu sa skúmal v štúdiu fázy II (pozri časť 4.5).

Pacientovi sa má vysvetliť zvýšené riziko sekundárnej malignity. Na základe údajov u ľudí bol busulfán klasifikovaný medzinárodnou agentúrou pre výskum rakoviny (IARC) ako ľudský karcinogén. Svetová zdravotnícka organizácia usúdila, že existuje príčinný vzťah medzi vystavením busulfánu a rakovinou. U pacientov s leukémiou liečených busulfánom sa rozvinuli mnohé rozdielne cytologické abnormality a u niektorých sa rozvinuli karcinómy. Busulfán sa považuje za leukemogénny.

Fertilita

Busulfán môže narušiť plodnosť. Preto sa mužom liečeným busulfánom neodporúča splodiť dieťa počas 6 mesiacov po liečbe a vyhľadať radu o kryokonzervácii spermií pred liečbou kvôli možnosti ireverzibilnej neplodnosti spôsobenej liečbou busulfánom.

U premenopauzálnych pacientok sa často vyskytuje ovariálna supresia a amenorea so symptómami menopauzy. Liečba busulfánom u dievčat predpubertálneho veku zabraňuje začiatku puberty kvôli zlyhaniu ovulácie. U mužov boli zaznamenané impotencia, sterilita, azoospermia a atrofia semenníkov. Taktiež rozpúšťadlo dimetylacetamid (DMA) môže narušiť plodnosť. DMA znižuje plodnosť u samcov aj samičiek hlodavcov (pozri časti 4.6 a 5.3).

Prípady trombotickej mikroangiopatie po transplantácii hematopoetických buniek (HCT), vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené v režimoch s vysokými dávkami, v ktorých bol busulfán podávaný v kombinácii s inou kondicionačnou liečbou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nevykonala sa žiadna špecifická klinická skúška na posúdenie interakcie liečiv medzi intravenóznym busulfánom a itraconazolom alebo metronidazolom. Z publikovaných štúdií u dospelých, môže podávanie itraconazolu pacientom dostávajúcim vysoké dávky busulfánu viesť k zníženiu klírensu busulfánu. Taktiež sú publikované prípadové správy o zvýšení plazmatických hladín busulfánu po podaní metronidazolu. Pacienti, ktorí sú súbežne liečení busulfánom a itraconazolom alebo metronidazolom, musia byť starostlivo sledovaní z hľadiska príznakov toxicity busulfánu. Nepozorovali sa žiadne interakcie, keď bol busulfán kombinovaný s flukonazolom (protiplesňové činidlo).

Publikované štúdie u dospelých popisujú, že ketobemidón (analgetikum) môže byť spojený s vysokými koncentráciami busulfánu v plazme. Preto sa odporúča špeciálna starostlivosť pri kombinácii týchto dvoch zložiek.

U dospelých pacientov pri liečbe režimom BuCy2 sa uvádza, že časový interval medzi poslednou perorálnou dávkou busulfánu a prvou dávkou cyklofosfamidu môže ovplyvniť vývoj toxicít. Bol pozorovaný znížený výskyt venookluzívneho ochorenia pečene (HVOD) a iných toxicít spojených s liečbou, keď čas medzi poslednou perorálnou dávkou busulfánu a prvou dávkou cyklofosfamidu je > 24 hodín.

Neexistuje žiadna spoločná metabolická cesta medzi busulfánom a fludarabínom.

U dospelých sa v publikovaných štúdiách pri režime FB nehlásila žiadna spoločná lieková interakcia medzi intravenóznym busulfánom a fludarabínom.

Pri liečbe pediatrickej populácie režimom BuMel sa uvádza, že podanie melfalánu v intervale kratšom ako 24 hodín od poslednej perorálnej dávky busulfánu, môže ovplyvniť výskyt toxicít.

Pri súbežnom podávaní busulfánu a deferasiroxu bolo pozorované zvýšenie expozície busulfánu. Mechanizmus interakcie nie je úplne objasnený. U pacientov, ktorí sú alebo boli nedávno liečení deferasiroxom, sa odporúča pravidelne sledovať plazmatické koncentrácie busulfánu a v prípade potreby dávku busulfánu upraviť.

O paracetamole sa píše, že znižuje hladiny glutatiónu v krvi a tkanivách a keď sa používa v kombinácii s busulfánom, môže znížiť jeho klírens (pozri časť 4.4).

Buď fenytoín alebo benzodiazepíny sa podávali na profylaxiu záchvatov pacientom, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií s intravenóznym busulfánom (pozri časť 4.2 a 4.4).

Zistilo sa, že súbežné systémové podávanie fenytoínu pacientom dostávajúcim vysokú dávku perorálneho busulfánu zvyšuje klírens busulfánu z dôvodu indukcie glutatión-S-transferázy, zatiaľ čo pri podávaní benzodiazepínov ako je diazepam, klonazepam alebo lorazepam na prevenciu záchvatov s vysokou dávkou busulfánu sa nezaznamenala žiadna interakcia.

V údajoch s busulfánom sa nepozoroval žiadny dôkaz indukčného účinku fenytoínu.

Na posúdenie vplyvu profylaktickej liečby záchvatov na farmakokinetiku intravenózneho busulfánu sa uskutočnila klinická štúdia fázy II. V tejto štúdii dostávalo 24 dospelých pacientov klonazepam (0,025-0,03 mg/kg/deň vo forme kontinuálnych i.v. infúzií) ako antikonvulzívnu liečbu a FK údaje týchto pacientov sa porovnávali s historickými údajmi zozbieranými u pacientov liečených fenytoínom. Analýza údajov pomocou populačnej farmakokinetickej metódy nenaznačovala žiadny rozdiel v klírense intravenózneho busulfánu medzi základnou liečbou fenytoínom a klonazepamom a preto sa dosiahli podobné plazmatické expozície busulfánu bez ohľadu na typ profylaxie záchvatov.

Pri kombinácii busulfánu s 5 HT₃ antiemetikom, ako napríklad ondansetron alebo granisetron, sa nepozorovala žiadna interakcia.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 6 mesiacov po liečbe.

Gravidita

HPCT je u gravidných žien kontraindikovaná; preto je busulfán počas gravidity kontraindikovaný. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (embryofetálnu letalitu a malformácie plodu) (pozri časť 5.3).

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití busulfánu alebo DMA u gravidných žien. Pri malých dávkach perorálneho busulfánu bolo hlásených niekoľko prípadov vrodených abnormalít, ktoré nemusia nevyhnutne súvisieť s liečivom a expozícia v treťom trimestri môže byť spojená s poškodením intrauterinného rastu plodu.

Laktácia

Nie je známe, či sa busulfán a DMA vylučujú do ľudského mlieka. Z dôvodu možnosti vzniku nádorov pri liečbe busulfánom dokázanej v štúdiách u ľudí a na zvieratách sa má dojčenie počas liečby busulfánom ukončiť.

Fertilita

Busulfán a DMA môžu zhoršovať fertilitu mužov alebo žien. Preto sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a 6 mesiacov po liečbe a poradiť sa o zmrazení spermií pred liečbou kvôli riziku ireverzibilnej neplodnosti (pozri časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Busulfán v kombinácii s cyklofosfamidom alebo melfalánom

U dospelých

Informácia o nežiaducich reakciách pochádza z dvoch klinických skúšaní (n=103) s busulfánom. Závažné toxicity ovplyvňujúce krvný, hepatálny a respiračný systém boli považované za očakávané účinky farmakologickej liečby a transplantácie. Tieto zahŕňajú infekciu a odmietnutie štepu hostiteľom (Graft-versus host disease, GVHD), ktoré i keď nie priamo spojené s busulfánom, boli hlavnými príčinami morbidít a mortality, hlavne v prípade alogénnej HPCT.

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Myelosupresia a imunosupresia sú želané terapeutické účinky liečby transplantáciou buniek. Preto sa u všetkých pacientov vyskytla ťažká cytopenia: leukopénia 96 %, trombocytopenia 94 % a anémia 88 %. Priemerný čas vzniku neutropénie bol 4 dni u pacientov s autológou aj alogénou

transplantáciou. Priemerné trvanie neutropénie bol 6 dní u pacientov s autológnu transplantáciou a 9 dní u pacientov s alogénnou transplantáciou.

Poruchy imunitného systému

Údaje o výskyte akútneho odmietnutia štepu hostiteľom (a-GVHD) boli získané v štúdiu OMC-BUS-4 (alogéna) (n=61). Celkovo u 11 pacientov (18 %) sa prejavila a-GVHD. Výskyt a-GVHD I.-II. stupňa bol 13 % (8/61), zatiaľ čo III.-IV. stupňa bol 5 % (3/61). Akútne GVHD bolo hodnotené ako vážne u 3 pacientov. Chronické GVHD (c-GVHD) bolo hlásené, ak bolo závažné alebo bolo príčinou smrti. Ako príčina smrti bolo hlásené u 3 pacientov.

Infekcie a nákazy

U 39 % z pacientov (40/103) sa vyskytla jedna alebo viac epizód infekcií, z ktorých 83 % (33/40) boli hodnotené ako mierne alebo nevýrazné. U 1 % mal zápal pľúc fatálny priebeh (1/103) a život ohrozujúci bol u 3 % pacientov. Iné infekcie boli považované za závažné u 3 % pacientov. Horúčka bola ohlásená u 87 % pacientov a hodnotená ako mierna/stredne závažná u 84 % a závažná u 3 %. U 47 % pacientov sa vyskytla zimnica, hodnotená ako mierna/stredne závažná u 46 % a závažná u 1 %.

Poruchy pečene a žlčových ciest

15 % závažných nežiaducich účinkov sa týkalo pečenej toxicity. HVD je uznanou potenciálnou komplikáciou udržiavacej post-transplantačnej liečby. Šesť zo 103 pacientov (6 %) malo HVD. HVD sa vyskytlo u: 8,2 % (5/61) pacientov s alogénnou transplantáciou (smrteľné u 2 pacientov) a 2,5 % (1/42) pacientov s autológnu transplantáciou. Zvýšený bilirubín (n=3) a zvýšené AST (n=1) boli tiež zaznamenané. U dvoch z vyššie spomenutých štyroch pacientov so závažnou hepatotoxicitou sa diagnostikovalo HVD.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Jeden pacient z klinických štúdií s busulfánom zomrel z dôvodu diagnózy pľúcnej intersticiálnej fibrózy. Došlo k náhlemu zlyhaniu dýchania.

Pediatriká populácia

Informácie o nežiaducich reakciách pochádzajú z klinickej štúdie vykonaná u pediatrických pacientov (n=55). Závažné toxicity, ktoré sa týkali pečene a dýchacej sústavy boli považované za očakávané účinky farmakologickej liečby a transplantácie.

Poruchy imunitného systému

Údaje o výskyte akútneho odmietnutia štepu hostiteľom (a-GVHD) boli získané u pacientov u ktorých bola prevedená alogéna transplantácia (n=28). Celkovo u 14 pacientov (50 %) sa prejavilo a-GVHD. Výskyt a-GVHD I.-II. stupňa bol 46,4 % (13/28), zatiaľ čo výskyt III.-IV. stupňa bol 3,6 % (1/28). Chronické GVHD (c-GVHD) bolo hlásené len ak bolo príčinou smrti: jeden pacient zomrel 13 mesiacov po transplantácii.

Infekcie a nákazy

Infekcie (zdokumentovaná a nezdokumentovaná febrilná neutropénia) sa objavila u 89 % pacientov (49/55). U 76 % pacientov bola hlásená mierna/stredne závažná horúčka.

Poruchy pečene a žlčových ciest

U 24 % pacientov sa hlásila zvýšená hladina transamináz (stupeň 3). Venookluzívne ochorenie (VOD) bolo hlásené u 15 % (4/27) pacientov, u ktorých bola vykonaná autológna transplantácia a u 7 % (2/28) pacientov, u ktorých bola vykonaná alogéna transplantácia. Prípady VOD neboli fatálne ani závažné a stav všetkých pacientov sa upravil.

Busulfán v kombinácii s fludarabínom (FB)

U dospelých

Bezpečnostný profil busulfánu v kombinácii s fludarabínom (FB) sa skúmala prostredníctvom posúdenia nežiaducich reakcií hlásených v publikovaných údajoch z klinických skúšaní v režime RIC.

V týchto štúdiách celkovo 1 574 pacientov dostalo FB vo forme prípravného režimu so zníženou intenzitou (RIC) pred transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek.

Žiaducimi terapeutickými účinkami prípravného režimu bola myelosupresia a imunosupresia a v dôsledku toho sa nepovažovali za nežiaduce účinky.

Infekcie a nákazy

Výskyt epizód infekcie alebo reaktívacie oportúnnych infekčných agens vo väčšine prípadov odráža stav imunitného systému pacienta dostávajúceho prípravný režim.

Najčastejšími infekčnými nežiaducimi reakciami bola reaktívacia cytomegalovírusu (CMV) [rozmedzie: 30,7 % - 80,0 %], reaktívacia Epstein-Barrovej vírusu (EBV) [rozmedzie: 2,3 % - 61 %], bakteriálne infekcie [rozmedzie: 32,0 % - 38,9 %] a vírusové infekcie [rozmedzie: 1,3 % - 17,2 %].

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najvyššia frekvencia výskytu nevoľnosti a vracania bola 59,1 % a najvyššia frekvencia výskytu stomatitídy bola 11 %.

Poruchy obličiek a močových ciest

Predpokladá sa, že prípravné režimy obsahujúce fludarabín boli spojené s vyšším výskytom oportúnnych infekcií po transplantácii z dôvodu imunosupresívneho účinku fludarabínu. Oneskorené hemoragické cystitídy objavujúce sa 2 týždne po transplantácii pravdepodobne súvisia s vírusovou infekciou/reaktívaciou. Hemoragické cystitídy, vrátane hemoragických cystitíd vyvolaných vírusovou infekciou, sa hlásili v rozmedzí od 16 % až 18,1 %.

Poruchy pečene a žlčových ciest

VOD sa hlásila v rozmedzí od 3,9 % až 15,4 %.

Mortalita súvisiaca s liečbou/mortalita bez relapsu (TRM/NRM) hlásená do dňa +100 po transplantácii sa tiež skúmala prostredníctvom posúdenia publikovaných údajov z klinických skúšaní. Bola považovaná za úmrtia, ktorých príčina sa môže pripisovať sekundárnym vedľajším účinkom po HPCT a nesúvisela s relapsom/progresiou základných hematologických malígných ochorení. Najčastejšie príčiny hlásených TRM/NRM boli infekcia/sepsa, GVHD, poruchy pľúc a zlyhanie orgánov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) alebo neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). Nežiaduce účinky, ktoré pochádzajú z dohľadu po uvedení lieku na trh, boli implementované do tabuliek s výskytom „neznáme“.

Busulfan v kombinácii s cyklofosfamidom a melfalánom

Nežiaduce reakcie hlásené u dospelých a aj pediatrických pacientov ako viac ako izolovaný prípad sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy	rinitída faryngitída			
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia trombocytopenia febrilná neutropénia anémia pancytopenia			
Poruchy imunitného systému	alergická reakcia			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy endokrinného systému				hypogonádizmus**
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia hyperglykémia hypokalciémia hypokaliémia hypomagneziémia hypofosfatémia	hyponatriémia		
Psychické poruchy	úzkosť depresia nespavosť	zmätenosť	delírium nervozita halucinácie agitácia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy závrat		záchvat encefalopatia krvácanie do mozgu	
Poruchy oka				katarakta stenčenie rohovky poruchy šošoviek***
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia	arytmia atriálna fibrilácia kardiomegália perikardiálny výpotok perikarditída	komorové extrasystoly bradykardia	
Poruchy ciev	hypertenzia hypotenzia trombóza vazolidatácia		trombóza femorálnej artérie syndróm presakovania vlásočníc	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dýchavičnosť epistaxa kašeľ čkanie	hyperventilácia zlyhanie dýchania alveolárne krvácanie astma atelektáza pleurálny výpotok	hypoxia	Intersticiálne ochorenie pľúc **
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída hnačka bolesť brucha nevoľnosť vracanie dyspepsia ascites zápcha mierna bolesť konečníka	hemateméza ileusezofagitída	gastrointestinálne krvácanie	Hypoplázia zubov**
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatomegália ikterus	venookluzívne ochorenie pečene*		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka svrbenie vypadávanie vlasov	deskvamácia kože erytém porucha pigmentácie		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť svalov bolesť chrbta bolesť kĺbov			
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria oligúria	hematúria stredne závažná porucha funkcie obličiek		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				predčasná menopauza zlyhanie vaječníkov**
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia zimnica horúčka bolesť v oblasti hrudníka edém celkový edém bolesť bolesť alebo zápal v mieste vpichu mukozitída			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie transamináz hyperbilirubinémia zvýšenie GGT zvýšenie alkalickej fosfatázy zvýšenie telesnej hmotnosti abnormálne zvuky pri dýchaní zvýšené hladiny kreatinínu	zvýšenie BUN znížená ejekčná frakcia		

* venookluzívne ochorenie pečene je častejšie v pediatrickej populácii

** hlásené v súvislosti s i.v. busulfánom po uvedení lieku na trh

*** hlásené v súvislosti s perorálnym busulfánom po uvedení lieku na trh

Busulfán v kombinácii s fludarabínom (FB)

Výskyt každej nežiaducej reakcie uvedenej v nasledovnej tabuľke bol definovaný podľa najvyššej miery výskytu pozorovanej v publikovaných klinických skúšaníach v režime RIC, pri ktorých populácia liečená FB bola jasne identifikovaná, bez ohľadu na režimy podávania busulfánu a cieľové ukazovatele. Nežiaduce reakcie hlásené viac ako izolovaný prípad sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Neznáme*
Infekcie a nákazy	vírusová infekcia reaktivácia CMV reaktivácia EBV bakteriálna infekcia	invazívna hubová infekcia infekcia pľúc	absces mozgu celulitída sepsa
Poruchy krvi a lymfatického systému			febrilná neutropénia
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoalbuminémia porucha rovnováhy elektrolytov hyperglykémia		anorexia
Psychické poruchy			agitovanosť stav zmätenosti halucinácie
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy poruchy nervového systému [neklasifikované inde]	cerebrálne krvácanie encefalopatia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			fibrilácia predsiení
Poruchy ciev		hypertenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		hemorágia pľúc	zlyhanie dýchania
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť vracanie hnačka stomatitída		krvácanie gastrointestinálneho traktu hypoplázia zubov*
Poruchy pečene a žlčových ciest	venookluzívne ochorenie pečene		žltáčka poruchy funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka	
Poruchy obličiek a močových ciest	hemoragická cystitída**	porucha funkcie obličiek	oligúria

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	mukozitída		asténia edém bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina transamináz zvýšená hladina bilirubínu zvýšená hladina alkalickej fosfatázy	zvýšená hladina kreatinínu	zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi zvýšenie hladiny močoviny v krvi zvýšenie GGT zvýšenie telesnej hmotnosti

* hlásené pri skúsenostiach po uvedení lieku na trh

** vrátane hemoragickej cystitídy vyvolanej vírusovou infekciou

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Základný toxický účinok je intenzívna myeloablácia a pancytopenia, ale môže byť tiež ovplyvnený aj centrálny nervový systém, pečeň, pľúca a gastrointestinálny trakt.

Neexistuje žiadne iné známe antidotum busulfánu ako transplantácia hematopoetických progenitorových buniek. Pri absencii transplantácie hematopoetických progenitorových buniek by odporúčaná dávka busulfánu znamenala predávkovanie busulfánom. Krvný obraz sa musí starostlivo monitorovať a súčasne aplikovať podporné opatrenia podľa lekárskej indikácie. Existujú dve hlásenia o tom, že busulfán je dialyzovateľný, a preto sa má v prípade predávkovania zvážiť dialýza. Keďže busulfán je metabolizovaný cez konjugáciu s glutatiónom, má sa zvážiť aj použitie glutatiónu.

Musí sa vziať do úvahy, že predávkovanie busulfánom tiež spôsobí zvýšenie expozície DMA. U ľudí boli základnými toxickými účinkami hepatotoxicita a ovplyvnenie centrálného nervového systému (CNS). Zmeny v CNS predchádzajú ktorýmkoľvek zo závažnejších vedľajších účinkov. Nie je známe žiadne antidotum pre predávkovanie DMA.

V prípade predávkovania má liečba zahŕňať všeobecnú podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, alkylačné látky, sulfonáty, ATC kód: L01AB01.

Mechanizmus účinku

Busulfán je silné cytotoxické bifunkčné alkylačné činidlo. Vo vodnom prostredí uvoľnenie metánsulfonátových skupín produkuje karbóniové ióny, ktoré môžu alkylovať DNA, čo sa považuje za dôležitý biologický mechanizmus pre jeho cytotoxický účinok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Busulfán v kombinácii s cyklofosfamidom

U dospelých

Dokumentácia o bezpečnosti a účinnosti busulfánu v kombinácii s cyklofosfamidom v režime BuCy2, pred konvenčnou alogénnou a/alebo autológou HPCT pochádza z dvoch klinických skúšaní (OMC-BUS-4 a OMC-BUS-3).

Uskutočnili sa dve prospektívne, jednoskupinové, otvorené a nekontrolované štúdie fázy II u pacientov s hematologickým ochorením, u väčšiny ktorých bolo ochorenie v pokročilom štádiu.

Zahrnuté ochorenia boli akútna leukémia po prvej remisii, po prvom alebo nasledovnom relapse choroby, v prvej remisii (vysoké riziko), alebo po neúspešnej indukcii; chronická myelogená leukémia v chronickom alebo pokročilom štádiu; primárnej liečbe odolávajúce, alebo rezistentné Hodgkinovo ochorenie alebo non-Hodgkinov lymfóm a myelodysplastický syndróm.

Pacienti dostali busulfán v dávke 0,8 mg/kg každých 6 hodín v infúzii v celkovom objeme 16 dávok s následným podaním cyklofosfamidu v dávke 60 mg/kg raz denne, po dobu dvoch dní (režim BuCy2).

Primárne parametre účinnosti v týchto štúdiách boli myeloablácia, engraftácia, opätovné zhoršenie zdravotného stavu a prežitie.

V oboch štúdiách dostali všetci pacienti dávku (16/16) v rámci liečby busulfánom. U žiadneho z pacientov nebola prerušená liečba kvôli nežiaducim reakciám súvisiacim s busulfánom.

U všetkých pacientov bola zaznamenaná ťažká myelosupresia. Čas na dosiahnutie absolútneho počtu neutrofilov (ANC) väčšieho ako $0,5 \times 10^9/l$ bol 13 dní (rozsah 9-29 dní) u pacientov s alogénnou transplantáciou (OMC-BUS 4), a 10 dní (rozsah 8-19 dní) u pacientov s autológou transplantáciou (OMC-BUS 3). Všetci hodnotení pacienti mali štep. Nedošlo k primárnemu ani sekundárnemu odmietnutiu štepu. U pacientov s alogénnou transplantáciou bola za viac ako 100 dní po transplantácii celková mortalita 13 % (8/61) a mortalita nesúvisiaca s vlastnou chorobou 10 % (6/61). V priebehu tohto obdobia nedošlo k žiadnemu úmrtiu u pacientov s autológou transplantáciou.

Pediatrická populácia

Dokumentácia o bezpečnosti a účinnosti busulfánu v kombinácii s cyklofosfamidom v režime BuCy4 alebo v kombinácii s melfalánom v režime BuMel pred konvenčnou alogénnou a/alebo autológou HPCT pochádza z klinickej štúdie F60002 IN 101 G0.

Pacienti dostávali dávky uvedené v časti 4.2.

U všetkých pacientov sa prejavila ťažká myelosupresia. Doba potrebná na dosiahnutie absolútneho počtu neutrofilov (ANC) väčšieho ako $0,5 \times 10^9/l$, bola 21 dní (rozsah 12 – 47 dní) u pacientov s alogénnou transplantáciou a 11 dní (rozsah 10 – 15 dní) u pacientov s autológou transplantáciou. Všetky deti mali štep. Nedošlo k primárnemu ani sekundárnemu odmietnutiu štepu. U 93 % pacientov, ktorí podstúpili alogénnu transplantáciu, bol hlásený plný chimérizmus. V priebehu prvých 100 dní po transplantácii a do jedného roku po transplantácii nedošlo k žiadnemu úmrtiu súvisiacemu s liečebným režimom.

Busulfán v kombinácii s fludarabínom (FB)

U dospelých

Dokumentácia o bezpečnosti a účinnosti busulfánu v kombinácii s fludarabínom (FB) pred alogénnou HPCT pochádza z posúdenia literatúry týkajúcej sa 7 publikovaných štúdií zahŕňajúcich 731 pacientov s myeloidnými a lymfoidnými malígnymi ochoreniami, v ktorých sa hlásilo použitie intravenózneho infúzie busulfánu jedenkrát denne namiesto štyroch dávok za deň.

Pacienti dostávali prípravný režim založený na podávaní fludarabínu, po ktorom hneď nasledoval busulfán v jednorazovej dennej dávke 3,2 mg/kg počas 2 alebo 3 po sebe nasledujúcich dní. Celková dávka busulfánu u pacienta predstavovala dávku v rozmedzí od 6,4 mg/kg až 9,6 mg/kg.

Kombinácia s FB umožnila dostatočnú myeloabláciu upravovanú intenzitou prípravného režimu prostredníctvom úpravy počtu dní podávania infúzie busulfánu. Vo väčšine štúdií sa u 80 – 100 % pacientov hlásilo rýchle a úplne prijatie štepov. Vo väčšine publikácií sa u 90 – 100 % pacientov hlásil úplný chimérizmus v +30. dni. Dlhodobé výsledky potvrdili, že účinnosť sa udržala bez výskytu neočakávaných účinkov.

Zverejnené boli údaje z nedávno ukončenej prospektívnej multicentrickej štúdie fázy II zahŕňajúcej 80 pacientov vo veku 18 až 65 rokov s diagnózou rôznych hematologických malígnych ochorení, ktorí podstúpili allo-HCT s prípravným režimom s FB (3 dni busulfánu) so zníženou intenzitou. V tejto štúdií všetci okrem jedného pacienta prijali štep s mediánom 15 dní (rozmedzie 10 – 23) po allo-HCT. Kumulatívny výskyt úpravy počtu neutrofilov na normálnu hodnotu v 28. dni bol 98,8 % (95 % IS, 85,7 – 99,9 %). K prijatiu trombocytov došlo s mediánom 9 dní (rozmedzie 1 – 16) po allo-HCT. 2-ročná miera OS bola 61,9 % (95 % IS, 51,1 – 72,7 %). V 2 rokoch bol kumulatívny výskyt NRM 11,3 % (95 % IS, 5,5 - 19,3 %) a miera pri relapse alebo progresii z allo-HCT bola 43,8 % (95 % IS, 31,1 – 55,7 %). Kaplanov-Meierov odhad DFS pri 2 rokoch bol 49,9 % (95 % IS, 32,6 - 72,7).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika busulfánu bola preskúmaná. Uvedená informácia o biotransformácii a eliminácii je založená na perorálnom užití busulfánu.

Farmakokinetika dospelých

Absorpcia

Farmakokinetika intravenózneho busulfánu bola skúmaná u 124 pacientov, ktorých bolo možné hodnotiť po 2-hodinovej intravenózne infúzii v celkovom objeme 16 dávok počas štyroch dní. Po intravenózne infúzii busulfánu je jeho biologická dostupnosť okamžitá a úplná. Pri porovnávaní koncentrácie busulfánu v plazme u dospelých pacientov, ktorí dostali busulfán ako perorálne (1 mg/kg) tak aj intravenózne v dávke (0,8 mg/kg) boli pozorované podobné expozície. Nízka inter (CV=21 %) a intra (CV=12 %) individuálna variabilita pacientov vystavených pôsobeniu busulfánu bola demonštrovaná pomocou farmakokinetckej analýzy populácie, vykonanej na 102 pacientoch.

Distribúcia

Konečný objem distribúcie Vz bol v rozsahu 0,62 a 0,85 l/kg.

Koncentrácie busulfánu v cerebrospinálnom moku sú porovnateľné s koncentraciami v plazme, hoci tieto koncentrácie sú pravdepodobne nedostačujúce pre anti-neoplastickú aktivitu.

Reverzibilná väzba s proteínmi plazmy bola približne 7 %, kým ireverzibilná väzba, primárne k albumínu, bola približne 32 %.

Biotransformácia

Busulfán je metabolizovaný hlavne pomocou konjugácie s glutatiónom (spontánne aj sprostredkované glutatión-S-transferázou). Glutatiónový konjugát je potom ďalej metabolizovaný v pečeni oxidáciou. Zdá sa, že žiadny z metabolitov podstatne neprispieva k účinnosti alebo toxicite.

Eliminácia

Celkový plazmatický klírens je v rozmedzí 2,25 – 2,74 ml/min/kg. Konečný polčas rozpadu je v rozmedzí od 2,8 do 3,9 hodiny.

Približne 30 % podanej dávky je vylúčenej do moču počas 48 hodín, a to 1 % ako nezmenený busulfán. Eliminácia do stolice je nepatrná. Neúplnú elimináciu môže objasniť jeho ireverzibilná väzba na proteíny. Nevylučuje sa ani vplyv „dlhodobu pretrvávajúcich metabolitov“.

Linearita

Vzrastajúca expozícia voči busulfánu proporcionálna so zvyšovanou dávkou bola preukázaná po intravenóznom podaní busulfánu až do 1 mg/kg.

V porovnaní s režimom podávania štyrikrát denne, režim podávania jedenkrát denne je charakteristický vyššou maximálnou koncentráciou, nedochádza pri ňom k akumulácii lieku a má dlhšie obdobie na vyplavenie lieku z tela (bez cirkulujúcej koncentrácie busulfánu) medzi po sebe nasledujúcimi podaniami. Posúdenie literatúry umožňuje porovnať série FK vykonané buď v rámci tej

iste štúdie, alebo medzi štúdiami a preukázať nezmenené FK parametre, ktoré nie sú závislé od dávky, bez ohľadu na dávkovanie alebo režim podávania. Zdá sa, že odporúčaná intravenózna dávka busulfánu podávaná buď vo forme jednorazovej infúzie (3,2 mg/kg), alebo rozdelená do 4 infúzií (0,8 mg/kg) poskytla ekvivalentnú plazmatickú expozíciu počas dňa s podobnou inter- a intraindividuálnou variabilitou u pacientov. V dôsledku toho regulácia AUC intravenózneho busulfánu v rámci terapeutických okien nie je zmenená a medzi dvoma režimami sa preukázal podobný cieľový výkon.

Farmakokinetické/farmakodynamické vzťahy

Literatúra o busulfáne poukazuje na terapeutické okno AUC v rozmedzí 900 až 1 500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$ na jedno podanie (čo zodpovedá dennej expozícii v rozmedzí 3 600 až 6 000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$). Počas klinických skúšaní s intravenóznym busulfánom podávaným v dávke 0,80 mg/kg štyrikrát denne bola u 90 % pacientov AUC pod horným limitom AUC (1 500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$) a najmenej 80 % bolo v cieľovom terapeutickom okne (900 – 1 500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$). Podobná cieľová miera sa dosiahla v rámci dennej expozície 3 600 – 6 000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$ po podaní intravenózneho busulfánu v dávke 3,2 mg/kg jedenkrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Účinky obličkovej dysfunkcie na farmakokinetiku intravenózneho busulfánu neboli hodnotené.

Účinky hepatálnej dysfunkcie na farmakokinetiku intravenózneho busulfánu neboli hodnotené. Aj tak môže byť riziko hepatálnej toxicity pečene u tejto populácie zvýšené.

Z dostupných údajov o intravenóznom busulfáne nebol dokázaný žiadny vplyv veku na jeho klírens u pacientov nad 60 rokov.

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku od 6 mesiacov do 17 rokov bola zaznamenaná pretrvávajúca premenlivosť klírensu v rozsahu od 2,52 do 3,97 ml/kg/min. Terminálny polčas je v rozsahu 2,24 až 2,5 hodín. Interindividuálna a intraindividuálna variabilita plazmatickej koncentrácie bola nižšia než 20 % a 10 % v uvedenom poradí.

Farmakokinetická analýza populácie sa uskutočnila v skupine 205 detí adekvátne rozdelených na základe telesnej hmotnosti (3,5 až 62,5 kg), biologických charakteristík a charakteristík ochorenia (malígne a nemalígne), takže zastupujú vysokú heterogenitu detí podstupujúcich HPCT. Táto štúdia preukázala, že telesná hmotnosť bola predominantným kovariátom na vysvetlenie variability farmakokinetiky busulfánu u detí podľa plochy povrchu tela alebo veku.

Odporúčané dávkovanie u detí podrobne popísané v časti 4.2 umožnilo u viac ako 70 % až 90 % detí s hmotnosťou ≥ 9 kg dosiahnuť terapeutické okno (900-1 500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$). Vyššia variabilita sa však pozorovala u detí s hmotnosťou < 9 kg, čo vedie u 60 % detí k dosiahnutiu terapeutického okna (900-1 500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$). U 40 % detí s hmotnosťou < 9 kg mimo cieľových hladín bola AUC rovnomerne distribuovaná buď pod alebo nad cieľové hraničné hodnoty; t.j. 20 % < 900 a $> 1 500$ $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$ po 1 mg/kg. V dôsledku toho u detí s hmotnosťou < 9 kg môže sledovanie plazmatických koncentrácií busulfánu (terapeutické sledovanie liečiva) pre úpravu dávky zlepšiť cieľovú hladinu busulfánu, hlavne u veľmi malých detí a novorodencov.

Farmakokinetické/farmakodynamické vzťahy

Úspešná transplantácia u všetkých pacientov v štúdiách fázy II potvrdzuje správnosť dosiahnutých AUC. Výskyt VOD nebol spojený s nadmernou expozíciou. U pacientov s autológou transplantáciou bolo možné pozorovať spojitosť FK/FD medzi stupňom stomatitídy a zvýšením AUC. Analýza pacientov s autológou a alogénnou transplantáciou ukázala vzťah FK/FD medzi zvýšením plazmatickej hladiny celkového bilirubínu a zvýšením AUC.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Busulfán je mutagénny a klastogénny. Busulfán bol mutagénny v *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* a v jačmeni. Busulfán indukoval chromozomálne aberácie *in vitro* (bunky hlodavcov a ľudí) a *in vivo* (hlodavce a ľudí). Rôzne chromozomálne aberácie boli zistené v bunkách pacientov, u ktorých bol podávaný busulfán orálne.

Na základe mechanizmu účinku patrí busulfán do skupiny potenciálne karcinogénnych látok. Na základe údajov u ľudí bol busulfán klasifikovaný IARC ako ľudský karcinogén. WHO dokonca uznala kauzálny vzťah medzi koncentráciou busulfánu v krvi a výskytom nádorov. Dostupné údaje získané u zvierat dokazujú karcinogénny potenciál busulfánu. Vnútrožilové podávanie busulfánu myšiam významne zvýšilo výskyt nádorov týmusu a ovárií.

Busulfán je teratogénny u potkanov, myši a králikov. Malformácie a anomálie zahŕňali významné zmeny v muskuloskeletálnom systéme, zvyšovaní telesnej hmotnosti a veľkosti. U gravidných krýs busulfán vyvolával sterilitu u potomkov oboch pohlaví v dôsledku absencie germinálnych buniek v semenníkoch a vaječníkoch. Busulfán sa preukázal ako príčina sterility u hlodavcov. Busulfán ochudobnil oocyty samíc krýs a indukoval sterilitu u ich samcov a škrečkov.

Opakované dávky DMA vyvolali príznaky toxicity pečene, počínajúc zvýšením sérových enzýmov s následnými histopatologickými zmenami v hepatocytoch. Vyššie dávky môžu vyvolať hepatickú nekrózu a po vysokých dávkach podávaných jednotlivo sa môže objaviť poškodenie pečene.

DMA je teratogénny u krýs. Dávky 400 mg/kg/deň DMA podávané počas organogenézy spôsobili významné vývojové anomálie. Malformácie zahŕňali vážne srdcové anomálie a/alebo anomálie hlavných tepien: spoločný truncus arteriosus a absencia ductus arteriosus, koarktácia aorty a pulmonálnych tepien, intraventrikulárne defekty srdca. Ďalšie časté anomálie zahŕňali: rázštep podnebia, anasarku a kostné anomálie chrbtice a rebier. DMA znižuje fertilitu u samčích a samičích hlodavcov. Jedna dávka 2,2 g /kg podaná v štvrtom dni ťarchavosti ukončila tehotenstvo u 100 % testovaných škrečkov. U krýs, denná dávka 450 mg/kg DMA podávaná počas deviatich dní spôsobila inaktívnu spermatogézu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dimetylacetamid
Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Z dôvodu nekompatibility nepoužívajte žiadne infúzne komponenty obsahujúce polykarbonát s busulfánom.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčné liekovky
2 roky

Zriedený roztok

Po zriedení prípravku v infúznom roztoku 5 % glukózy alebo 0,9 % chloridu sodného sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita:

- 8 hodín (vrátane času podávania infúzie) po zriedení pri uchovávaní pri teplote 25 °C ± 2 °C
- 12 hodín po zriedení pri uchovávaní pri teplote 2 °C až 8 °C s následným uchovávaním 3 hodiny pri teplote 25 °C ± 2 °C (vrátane času podávania infúzie).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po zriedení. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností,

keď sa riedenie uskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach, nemajú byť dlhšie ako vyššie uvedené podmienky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Zriedený roztok nezmrazujte.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml infúzneho koncentráту v čírych bezfarebných sklenených liekovkách (typ I) s gumenou zátkou potiahnutou teflónom a zabezpečených flip-off hliníkovým viečkom. Každá injekčná liekovka je obalená zmráziteľnou plastovou fóliou.

Veľkosť balenia

1 balenie obsahuje 8 injekčných liekoviek (8 škatuliek s 1 injekčnou liekovkou).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava Busulfanu Fresenius Kabi

Majú sa dodržiavať postupy na správne zaobchádzanie s protikarcinogénnymi liekmi a ich likvidáciu.

Príprava roztoku busulfánu vyžaduje striktné dodržiavanie aseptických podmienok, prednostne použitie boxu s vertikálnym laminárnym prúdením.

Tak ako pri iných cytotoxických látkach, pri použití a príprave roztoku busulfánu sa má postupovať s opatrnosťou:

- Odporúča sa používať ochranné rukavice a ochranný odev.
- Ak sa koncentrát alebo zriedený busulfán dostane do kontaktu s pokožkou alebo sliznicou, okamžite ich dôkladne umyte vodou.

Výpočet množstva Busulfanu Fresenius Kabi a riediaceho roztoku potrebného na zriedenie

Busulfan Fresenius Kabi musí byť pred použitím zriedený buď infúznym 0,9 % roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) alebo roztokom 5 % glukózy.

Množstvo riediaceho roztoku musí byť 10-násobok objemu Busulfanu Fresenius Kabi, aby sa zabezpečilo, že konečná koncentrácia busulfánu zostane približne 0,5 mg/ml. Príklad:

Množstvo Busulfanu Fresenius Kabi a riediaceho roztoku má byť vypočítané nasledovne: pre pacienta s telesnou hmotnosťou Y kg:

- Množstvo Busulfanu Fresenius Kabi:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busulfanu Fresenius Kabi na zriedenie}$$

Y: telesná hmotnosť pacienta v kg
D: dávka busulfánu (pozri časť 4.2)

- Množstvo riediaceho roztoku:

$$(A \text{ ml Busulfanu Fresenius Kabi}) \times (10) = B \text{ ml riediaceho roztoku}$$

Na prípravu konečného infúzneho roztoku pridajte (A) ml Busulfanu Fresenius Kabi na (B) ml riediaceho roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % glukóza)

Príprava infúzneho roztoku

- Busulfan Fresenius Kabi musí pripravovať zdravotnícky pracovník v sterilných podmienkach. Pomocou nepolykarbonátových striekačiek s ihlou:
 - sa vypočítaný objem Busulfanu Fresenius Kabi natiahne z injekčnej liekovky.
 - sa obsah injekčnej striekačky vstrekuje do infúzneho vaku (alebo injekčnej striekačky), ktoré už obsahuje vypočítané množstvo vybraného riediaceho roztoku. Busulfan Fresenius Kabi sa musí vždy pridať do riediaceho roztoku, nie riediaci roztok do Busulfanu Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi sa nesmie dať do infúzneho vaku, ktorý neobsahuje roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % glukózu.
- Zriedený roztok sa musí zmiešať poriadne niekoľkonásobným obrátením vaku.

Po zriedení, 1 ml infúzneho roztoku obsahuje 0,5 mg busulfánu.

Zriedený Busulfan Fresenius Kabi je číry, bezfarebný roztok.

Pokyny na použitie

Pred a po každej infúzii prepláchnite zavedený katéter s približne 5 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5 % glukózy.

Zvyšky lieku v infúznej súprave sa nesmú vypláchnuť, keďže rýchla infúzia busulfánu nebola skúmaná a neodporúča sa.

Kompletná predpísaná dávka busulfánu sa má podať počas dvoch alebo troch hodín v závislosti od prípravného režimu.

Malé objemy sa môžu počas dvoch hodín podávať pomocou elektrických dávkovačov. V tomto prípade sa musí použiť infúzny set s minimálnym plniacim objemom (t.j. 0,3 – 0,6 ml), ktorý je naplnený roztokom lieku pred začatím vlastnej infúzie busulfánu a potom vypláchnutý 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) alebo injekčným roztokom 5 % glukózy.

Busulfan sa nesmie podávať súčasne s iným intravenóznym roztokom.

Pre busulfán sa nesmú používať polykarbonátové striekačky.

S busulfánom sa nesmú používať žiadne infúzne komponenty obsahujúce polykarbonát. Má sa použiť len číry roztok bez akýchkoľvek častíc.

Busulfán je iba na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/951/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. septembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSURs)**

Požiadavky na predloženie PSURs o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA obsahujúca 8 injekčných liekoviek

1. NÁZOV LIEKU

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml infúzny koncentrát
busulfán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml koncentrátu obsahuje 6 mg busulfánu a poskytuje 0,5 mg/ml busulfánu po zriedení.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dimetylacetamid a makrogol 400.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

8 injekčných liekoviek po 10 ml

60 mg v injekčnej liekovke

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/951/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULA obsahujúca 1 injekčnú liekovku

1. NÁZOV LIEKU

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml infúzny koncentrát
busulfán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml koncentráту obsahuje 6 mg busulfánu a poskytuje 0,5 mg/ml busulfánu po zriedení.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dimetylacetamid a makrogol 400.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s 10 ml.

60 mg v injekčnej liekovke.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie po zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/951/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml sterilný koncentrát
busulfán
i.v. po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

60 mg/10 ml

6. INÉ

Cytotoxické

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml infúzny koncentrát busulfán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Busulfan Fresenius Kabi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Busulfan Fresenius Kabi
3. Ako používať Busulfan Fresenius Kabi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Busulfan Fresenius Kabi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Busulfan Fresenius Kabi a na čo sa používa

Busulfan obsahuje liečivo busulfán, ktorý patrí do skupiny liečiv nazývaných alkylačné látky. Busulfan Fresenius Kabi ničí bunky pôvodnej kostnej drene pred transplantáciou.

Busulfan Fresenius Kabi sa používa u dospelých, novorodencov, detí a dospievajúcich ako **liečba predchádzajúca transplantácii.**

U dospelých sa Busulfan Fresenius Kabi používa v kombinácii s cyklofosfamidom alebo fludarabínom.

U novorodencov, detí a dospievajúcich sa tento liek používa v kombinácii s cyklofosfamidom alebo melfalánom.

Tento prípravny liek vám podajú pred podstúpením transplantácie buď kostnej drene alebo hematopoetických progenitorových buniek (transplantát krvných buniek).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Busulfan Fresenius Kabi

Nepoužívajte Busulfan Fresenius Kabi:

- ak ste alergický na busulfán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná, alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

Upozornenia a opatrenia

Busulfan Fresenius Kabi je silný cytotoxický liek, ktorý má za následok pokles krvných buniek. Pri odporúčanom dávkovaní je to želaný účinok. Preto bude vykonávané pravidelné monitorovanie.

Je pravdepodobné že používanie Busulfanu Fresenius Kabi zvýši riziko vzniku ďalších nádorov v budúcnosti. Mali by ste oznámiť vášmu lekárovi:

- ak máte problémy s pečeňou, obličkami, srdcom alebo pľúcami,
- ak ste mali v minulosti záchvaty,
- ak práve užívate iné lieky.

Prípady tvorby krvných zrazenín v malých krvných cievach sa môžu vyskytnúť po transplantácií hematopoetických buniek (HCT) s vysokými dávkami vašej liečby v kombinácii s inými liekmi.

Iné lieky a Busulfan Fresenius Kabi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi.

Mimoriadna opatrnosť je nutná v prípade, že užívate itrakonazol a metronidazol (používaný na určité druhy infekcií) alebo ketobemidón (používaný na liečbu bolesti) alebo deferasirox (liek používaný na odstránenie prebytočného železa z tela), pretože táto kombinácia môže zvýšiť vedľajšie účinky.

Užívanie paracetamolu počas 72 hodín pred podaním Busulfanu Fresenius Kabi alebo spoločne s busulfánom je možné len s opatrnosťou.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete liečbu Busulfanom Fresenius Kabi. Ženy nesmú byť tehotné počas liečby Busulfanom Fresenius Kabi a 6 mesiacov po nej.

Ženy musia prestať dojčiť pred začiatkom liečby Busulfanom Fresenius Kabi.

Ak je niektorý z partnerov liečený Busulfanom Fresenius Kabi, majú sa použiť vhodné antikoncepčné opatrenia.

Po liečbe Busulfanom Fresenius Kabi už možno nebudete môcť otehotnieť (neplodnosť). Ak ešte chcete mať deti, mali by ste túto záležitosť pred liečbou prediskutovať s vaším lekárom. Busulfan Fresenius Kabi môže tiež navodiť príznaky menopauzy (strata menštruácie) a u dospievajúcich dievčat môže zabrániť nástupu puberty.

Mužom liečeným Busulfanom Fresenius Kabi sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a 6 mesiacov po liečbe.

3. Ako používať Busulfan Fresenius Kabi

Dávka a spôsob podávania

Dávka busulfánu sa vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti.

U dospelých:

Busulfan Fresenius Kabi v kombinácii s cyklofosfamidom:

- Odporúčaná dávka Busulfanu Fresenius Kabi v kombinácii s cyklofosfamidom je 0,8 mg/kg telesnej hmotnosti.
- Každá infúzia bude trvať 2 hodiny.
- Busulfán bude podávaný každých 6 hodín počas 4 po sebe nasledujúcich dní predchádzajúcich transplantácii.

Busulfan Fresenius Kabi v kombinácii s fludarabínom:

- Odporúčaná dávka busulfánu je 3,2 mg/kg
- Každá infúzia bude trvať 3 hodiny
- Busulfán bude podávaný jedenkrát denne počas 2 až 3 po sebe nasledujúcich dní predchádzajúcich transplantácii.

U novorodencov, detí a dospievajúcich (0 až 17 rokov):

Odporúčaná dávka Busulfanu Fresenius Kabi v kombinácii s cyklofosfamidom alebo melfalánom vychádza z telesnej hmotnosti a pohybuje sa od 0,8 do 1,2 mg/kg.

Lieky podané pred použitím Busulfanu Fresenius Kabi:

Pred použitím Busulfanu Fresenius Kabi vám budú podané

- lieky proti krčom, aby sa predišlo záchvatom (fentyoín alebo benzodiazepíny) a
- lieky zabraňujúce vracaniu.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Busulfan Fresenius Kabi môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky:

Najzávažnejšie vedľajšie účinky liečby busulfánom alebo transplantáciou môžu zahŕňať zníženie počtu krvných buniek v obehu (zamýšľaný účinok lieku, aby vás pripravil na prijatie transplantátu), infekcia, poruchy pečene zahŕňajúce upchatie žíl pečene, odmietnutie štepu hositeľom (transplantát vaše telo neprijme) a pľúcne komplikácie. Okamžite oznámte svojmu lekárovi ak máte akýkoľvek z nasledujúcich príznakov. Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať krvný obraz a pečeňové enzýmy, aby zistil a upravil prípadné poruchy.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

Krv: zníženie počtu cirkulujúcich krvných buniek (červených a bielych) a doštičiek. **Infekcie.** **Nervový systém:** nespavosť, úzkosť, závraty a depresia. **Metabolizmus:** strata chuti do jedla, zníženie hladiny horčíka, vápnika, draslíka, fosfátov, albumínu v krvi a nárast hladiny cukru v krvi. **Srdce:** zvýšenie tepu, nárast alebo pokles krvného tlaku, vazodilatácia (rozšírenie ciev) a krvné zrazeniny. **Dýchanie:** skrátenie dychu, výtok z nosa (nádcha), bolesť hrdla, kašeľ, čkanie, krvácanie z nosa, nezvyčajný zvuk pri dýchaní. **Tráviaci trakt:** nevoľnosť, zápal ústnej sliznice, vracanie, bolesť brucha, hnačka, zápcha, pálenie záhy, bolesť v oblasti konečníka, hromadenie tekutiny v brušnej dutine. **Pečeň:** zväčšenie pečene, žltáčka, upchatie žily v pečeni. **Pokožka:** vyrážka, svrbenie, vypadávanie vlasov. **Svaly a kosti:** bolesť chrbta, svalov a kĺbov. **Obličky:** zvýšené vylučovanie kreatinínu, mierna bolesť pri močení a zníženie množstva vylúčeného moču a krv v moči. **Ďalšie:** horúčka, bolesť hlavy, únava, triaška, bolesť, alergická reakcia, opuch, celková bolesť alebo zápal v mieste podania injekcie, bolesť na hrudi, zápal slizníc. **Vyšetrenia:** zvýšenie hladiny pečeňových enzýmův a zvýšenie telesnej hmotnosti.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

Nervový systém: zmätenosť, poruchy nervového systému. **Metabolizmus:** málo sodíka v krvi. **Srdce:** zmeny a abnormality v srdcovom rytme, zadržovanie tekutiny alebo zápal v okolí srdca, zníženie činnosti srdca. **Dýchanie:** zvýšenie frekvencie dýchania, zlyhanie dýchania, krvácanie do pľúcnych mechúrikov, astma, zlyhanie malých častí pľúc, tekutina okolo pľúc. **Tráviaci trakt:** zápal sliznice pažeráka, ochrnutie čreva, vracanie krvi. **Pokožka:** poruchy pigmentácie, sčervenanie kože, odlupovanie pokožky. **Obličky:** zvýšenie množstva dusíkatých látok v krvi, stredne ťažká nedostatočnosť obličiek, porucha funkcie obličiek.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

Nervový systém: delírium, nervozita, halucinácie, agitácia (rozrušenie), nezvyčajná funkcia mozgu, krvácanie do mozgu, kŕče. **Srdce a cievy:** upchatie femorálnej (stehennej) tepny, extrasystoly, zníženie tepu, presakovanie tekutín z kapilár (malých krvných ciev). **Dýchanie:** pokles kyslíku v krvi. **Tráviaci trakt:** krvácanie do žalúdka a/alebo do čriev.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Porucha funkcie pohlavných žliaz.

Poruchy šošoviek vrátane zakalenia očných šošoviek (katarakta) a rozmazané videnie (stenčenie rohovky).

Príznaky menopauzy a neplodnosť u žien.

Absces mozgu, zápal kože, generalizovaná infekcia.

Poruchy pečene.
Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi.
Zvýšená hladina kyseliny močovej a močoviny v krvi.
Neúplný vývoj zubov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Busulfan Fresenius Kabi

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuli po EXP.

Neotvorené injekčné liekovky:

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Zriedený roztok:

Chemická a fyzikálna stabilita po zriedení lieku v infúznom roztoku 5 % glukózy alebo 0,9 % chloridu sodného bola preukázaná počas 8 hodín (vrátane času podávania infúzie) po zriedení pri uchovávaní pri teplote 25 °C ± 2 °C alebo 12 hodín po zriedení pri uchovávaní pri teplote 2 °C – 8 °C s následným uchovávaním 3 hodiny pri teplote 25 °C ± 2 °C (vrátane času podávania infúzie). Neuchováajte v mrazničke.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Busulfan Fresenius Kabi obsahuje

- Liečivo je busulfán. Jeden ml koncentrátu obsahuje 6 mg busulfánu (60 mg v inj. liekovke). Po zriedení: jeden ml roztoku obsahuje približne 0,5 mg busulfánu.
- Ďalšie zložky sú dimetylacetamid a makrogol 400.

Ako vyzerá Busulfan Fresenius Kabi a obsah balenia

Busulfan Fresenius Kabi je infúzny koncentrát. Zriedený Busulfan Fresenius Kabi je číry bezfarebný viskózný roztok.

Busulfan Fresenius Kabi sa dodáva sa v bezfarebných sklenených injekčných liekovkách, každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg busulfánu. Každá injekčná liekovka je obalená zmrašťiteľnou plastovou fóliou.

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 ml koncentrátu.

Veľkosť balenia

1 balenie obsahuje 8 injekčných liekoviek (8 škatuliek s 1 injekčnou liekovkou).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

NÁVOD NA PRÍPRAVU

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml infúzny koncentrát

Busulfán

Pred prípravou a podaním busulfánu si pozorne prečítajte tento návod na prípravu.

1. PREZENTÁCIA

Busulfan Fresenius Kabi je číry a bezfarebný viskózný roztok v 10 ml čírych bezfarebných sklenených injekčných liekôčkach (typ I).

Busulfan Fresenius Kabi sa musí pred podaním zriediť.

2. ODPORÚČANIA PRE BEZPEČNÉ ZAOBCHÁDZANIE

Je nutné vziať do úvahy procedúry pre správne zaobchádzanie a likvidáciu liekov proti rakovine.

Príprava roztoku busulfánu vyžaduje striktné dodržiavanie aseptických podmienok, prednostne použitie boxu s vertikálnym laminárnym prúdením.

Tak ako pri iných cytotoxických látkach, pri použití a príprave roztoku busulfánu sa má postupovať s opatrnosťou:

- Odporúča sa používať ochranné rukavice a ochranný odev.
- Ak sa koncentrát alebo zriedený busulfán dostane do kontaktu s pokožkou alebo sliznicou, okamžite ich dôkladne umyte vodou.

Výpočet množstva Busulfanu Fresenius Kabi a riediaceho roztoku potrebného na zriedenie

Busulfan Fresenius Kabi musí byť pred použitím zriedený buď infúznym 0,9 % roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) alebo roztokom 5 % glukózy.

Množstvo riediaceho roztoku musí byť 10-násobok objemu Busulfanu Fresenius Kabi, aby sa zabezpečilo, že konečná koncentrácia busulfánu zostane približne 0,5 mg/ml.

Množstvo Busulfanu Fresenius Kabi a riediaceho roztoku má byť vypočítané nasledovne:

pre pacienta s telesnou hmotnosťou Y kg:

- Množstvo Busulfanu Fresenius Kabi:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busulfanu Fresenius Kabi na zriedenie}$$

Y: telesná hmotnosť pacienta v kg
D: dávka busulfánu (pozri SPC, časť 4.2)

- Množstvo riediaceho roztoku:

$$(A \text{ ml Busulfanu Fresenius Kabi}) \times (10) = B \text{ ml riediaceho roztoku}$$

Na prípravu konečného infúzneho roztoku pridajte (A) ml Busulfanu Fresenius Kabi na (B) ml riediaceho roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % glukóza)

Príprava infúzneho roztoku

Busulfan Fresenius Kabi musí pripravovať zdravotnícky pracovník v sterilných podmienkach.

- Pomocou nepolykarbonátových striekačiek s ihlou:
 - sa vypočítaný objem Busulfanu Fresenius Kabi natiahne z injekčnej liekovky.
 - sa obsah injekčnej striekačky vstrekuje do infúzneho vaku (alebo injekčnej striekačky), ktoré už obsahuje vypočítané množstvo vybraného riediaceho roztoku. Busulfan Fresenius Kabi sa musí vždy pridať do riediaceho roztoku, nie riediaci roztok do Busulfanu Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi sa nesmie dať do infúzneho vaku, ktorý neobsahuje roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % glukózu.
- Zriedený roztok sa musí zmiešať poriadne niekoľkonásobným obrátením vaku.

Po zriedení, 1 ml infúzneho roztoku obsahuje 0,5 mg busulfánu.

Zriedený Busulfan Fresenius Kabi je číry, bezfarebný roztok.

Pokyny na použitie

Pred a po každej infúzii prepláchnite zavedený katéter s približne 5 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5 % glukózy.

Zvyšky lieku v infúznej súprave sa nesmú vypláchnuť, keďže rýchla infúzia busulfánu nebola skúmaná a neodporúča sa.

Kompletná predpísaná dávka busulfánu sa nemá podať počas dvoch alebo troch hodín v závislosti od prípravného režimu.

Malé objemy sa môžu počas dvoch hodín podávať pomocou elektrických dávkovačov. V tomto prípade sa musí použiť infúzny set s minimálnym plniacim objemom (t.j. 0,3 – 0,6 ml), ktorý je naplnený roztokom lieku pred začatím vlastnej infúzie busulfánu a potom vypláchnutý 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) alebo injekčným roztokom 5 % glukózy.

Busulfan sa nesmie podávať súčasne s iným intravenóznym roztokom.

Pre busulfán sa nesmú používať polykarbonátové striekačky.

Z dôvodu nekompatibility nepoužívajte infúzne komponenty obsahujúce polykarbonát s busulfánom.

Len na jednorazové použitie. Má sa použiť len číry roztok bez akýchkoľvek častôčiek.

Podmienky uchovávania

Neotvorené injekčné liekovky:

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Zriedený roztok:

Po zriedení prípravku v infúznom roztoku 5 % glukózy alebo 0,9 % chloridu sodného sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita 8 hodín (vrátane času podávania infúzie) po zriedení pri uchovávaní pri teplote 25 °C ± 2 °C alebo 12 hodín po zriedení pri uchovávaní pri teplote 2 °C až 8 °C s následným uchovávaním 3 hodiny pri teplote 25 °C ± 2 °C (vrátane času podávania infúzie).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po zriedení. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností, keď sa riedenie uskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach, nemajú byť dlhšie ako vyššie uvedené podmienky.

Zriedený roztok nezmrazujte.

3. POSTUP PRE SPRÁVNU LIKVIDÁCIU

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky.