

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 6 mg busulfan (60 mg i 10 ml).

Efter spädning: 1 ml lösning innehåller 0,5 mg busulfan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös trögflytande lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Busulfan följt av cyklofosfamid (BuCy2) är indicerat som konditioneringsbehandling före konventionell hematopoetisk stamcellstransplantation (HPCT) till vuxna patienter när kombinationen anses vara det bästa tillgängliga alternativet.

Busulfan givet efter fludarabin (FB) är indicerat som konditioneringsbehandling före hematopoetisk stamcellstransplantation (HPCT) till vuxna patienter som är lämpliga för konditioneringsbehandling med minskad intensitet (RIC, reduced-intensity conditioning).

Busulfan följt av cyklofosfamid (BuCy4) eller melfalan (BuMel) är indicerat som konditioneringsbehandling före konventionell hematopoetisk stamcellstransplantation till barnpatienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Busulfan skall ges under övervakning av en läkare som har erfarenhet av konditioneringsbehandling före hematopoetisk stamcellstransplantation.

Busulfan administreras före hematopoetisk stamcellstransplantation (HPCT).

Dosering

Busulfan i kombination med cyklofosfamid eller melfalan

Vuxna

Det rekommenderade dos- och administreringsschemat är:

- 0,8 mg/kg kroppsvikt (BW) av busulfan givet som en 2-timmars infusion var 6:e timme under 4 på varandra följande dagar, totalt 16 doser,
- följt av cyklofosfamid 60 mg/kg/dag under 2 dagar påbörjat inte tidigare än 24 timmar efter den 16:e dosen av busulfan (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population (0-17 år)

Följande dos av busulfan rekommenderas:

Kroppsvikt (kg)	Busulfandos (mg/kg)
< 9	1,0
9 till < 16	1,2
16 till 23	1,1
> 23 till 34	0,95
> 34	0,8

efterföljt av:

- 4 cykler med 50 mg/kg kroppsvikt (BW) av cyklofosamid (BuCy4) eller
- en administration av 140 mg/m² av melfalan (BuMel)

påbörjad inte tidigare än 24 timmar efter den 16:e dosen av busulfan (se avsnitt 4.5).

Busulfan ges som en 2-timmars infusion var 6:e timme under 4 på varandra följande dagar, totalt 16 doser, innan cyklofosamid eller melfalan och hematopoetisk stamcellstransplantation (HPCT).

Äldre patienter:

Patienter äldre än 50 år (n=23) har behandlats framgångsrikt med busulfan utan dosjustering. För säker användning av busulfan till patienter äldre än 60 år finns dock endast begränsad information tillgänglig. Samma dos (se avsnitt 5.2) till äldre som för vuxna (<50 år) bör användas.

Busulfan i kombination med fludarabin (FB)

Vuxna

Den rekommenderade dosen och administreringsschemat är:

- fludarabin administrerat som en daglig 1-timmars infusion av 30 mg/m² under 5 dagar i följd eller 40 mg/m² under 4 dagar i följd.
- Busulfan kommer att administreras som en daglig tre timmars infusion på 3,2 mg/kg omedelbart efter fludarabin, under 2 eller 3 dagar i följd.

Pediatrik population (0–17 år)

Säkerhet och effekt för FB i den pediatrika populationen har inte fastställts.

Äldre patienter

Administrering av FB-regim har inte undersökts specifikt hos äldre patienter. Emellertid har fler än 500 patienter ≥ 55 år rapporterats i publikationer med FB-förbehandlingsregim med minskad intensitet, vilket genererade liknande effektutfall som hos yngre patienter. Ingen dosjustering ansågs nödvändig.

Obesa patienter

Vuxna

För obesa patienter bör dosering grundad på justerad ideal kroppsvikt (AIBW) övervägas.

Ideal kroppsvikt (IBW) beräknas som följer:

IBW män (kg) = 50 + 0,91 × (längd i cm – 152);

IBW kvinnor (kg) = 45 + 0,91 × (längd i cm – 152).

Justerad ideal kroppsvikt (AIBW) beräknas som följer:

AIBW = IBW + 0,25 × (verklig kroppsvikt – IBW).

Pediatrik population

Läkemedlet rekommenderas inte för obesa barn eller ungdomar med ett BMI, vikt (kg) / längd (m²)

> 30 kg/m² förrän ytterligare data blir tillgängligt.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har inte utförts, men eftersom busulfan utsöndras i liten grad i urinen rekommenderas inte dosjustering till dessa patienter.

Försiktighet rekommenderas dock (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Studier med busulfan har inte utförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

Försiktighet rekommenderas, speciellt till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Busulfan är för intravenös användning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel måste spädas före administrering. En slutlig koncentration av cirka 0,5 mg/ml busulfan skall uppnås. Busulfan skall administreras som intravenös infusion via en central venkateter.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Busulfan skall inte ges som snabb intravenös, *bolus* eller perifer injektion.

Alla patienter skall premedicineras med antiepileptika för att förhindra kramper som har rapporterats vid behandling med höga doser busulfan.

Det rekommenderas att ge antiepileptika 12 timmar före busulfan till 24 timmar efter den sista dosen av busulfan.

I studier på vuxna och barn fick patienterna antingen fenytoin eller bensodiazepiner som krampprofylax (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Antiemetika skall ges före den första dosen av busulfan och fortsätta enligt bestämt schema under administreringen enligt lokala rutiner.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Konsekvensen av behandling med busulfan vid rekommenderad dos och tidsintervall är en uttalad myelosuppression som ses hos alla patienter. Allvarlig granulocytopeni, trombocytopeni, anemi eller någon kombination av dessa kan förekomma. Frekvent blodstatus, inkluderande leukocytdifferentialräkning och trombocytantal skall monitoreras under behandlingen och till dess en återhämtning är uppnådd.

Profylaktiskt eller empiriskt användande av medel mot infektioner (bakterie, svamp, virus) skall övervägas för prevention och behandling av infektioner under perioden med neutropeni. Transfusion av trombocyter och erythrocyter, såväl som behandling med tillväxtfaktorer såsom granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF), skall användas vid medicinskt behov.

Vuxna: absolut neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$ vid i mediantal 4 dagar efter transplantationen observerades hos 100% av patienterna och återhämtning vid i mediantal dag 10 och 13 efter autolog respektive allogen transplantation (median period med neutropeni var 6 respektive 9 dagar). Trombocytopeni ($<25 \times 10^9/l$ eller behov av trombocyttransfusion) uppträdde vid i mediantal 5-6 dagar hos 98% av patienterna. Anemi (hemoglobin $<8,0$ g/dl) rapporterades hos 69% av patienterna.

Pediatrik population: absolut neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$ vid i mediantal 3 dagar efter transplantationen observerades hos 100% av patienterna och varade i 5 och 18,5 dagar efter autolog respektive allogen transplantation. Hos barn uppträdde trombocytopeni ($<25 \times 10^9/l$ eller behov av trombocyttransfusion) hos 100% av patienterna. Anemi (hemoglobin $<8,0$ g/dl) rapporterades hos 100% av patienterna.

Till barn <9 kg kan en terapeutisk monitorering av läkemedlets plasmakoncentration vara befogad, särskilt till mycket små barn och nyfödda (se avsnitt 5.2).

Anemiceller av Fanconityp är överkänsliga mot korslänkande substanser. Det föreligger begränsad klinisk erfarenhet av busulfan som en del av en konditioneringsbehandling före HPCT till barn med Fanconis anemi. Busulfan skall därför användas med försiktighet till denna typ av patienter.

Nedsatt leverfunktion

Busulfan har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom busulfan huvudsakligen metaboliseras via levern bör försiktighet iaktas när busulfan ges till patienter med nedsatt leverfunktion, speciellt till dem med allvarlig nedsättning. Det rekommenderas att serumtransaminas, alkalisk fosfatase och bilirubin kontrolleras regelbundet under 28 dagar efter transplantationen för tidig upptäckt av levertoxicitet.

Venocklusiv leversjukdom är en betydande komplikation som kan uppstå under behandling med busulfan. Patienter som tidigare har behandlats med strålningsterapi, motsvarande eller mer än tre cykler av kemoterapi, eller med en tidigare stamcellstransplantation kan löpa en ökad risk (se avsnitt 4.8).

Försiktighet bör iaktas vid användning av paracetamol före (mindre än 72 timmar) eller samtidigt med busulfan beroende på en möjlig nedsatt metabolism av busulfan (se avsnitt 4.5).

I kliniska studier fick ingen av de behandlade patienterna hjärttamponad eller annan specifik hjärttoxicitet relaterat till busulfan. Hjärtfunktionen skall dock kontrolleras regelbundet hos patienter som får busulfan (se avsnitt 4.8).

Förekomsten av akut respiratoriskt distressyndrom med påföljande respirationssvikt i samband med interstitiell lungfibros har rapporterats i studier med busulfan hos en patient som avled även om det inte var möjligt att påvisa en klar etiologi. Dessutom kan busulfan orsaka lungtoxicitet som kan vara additiv till effekten av andra cytotoxiska medel. Man bör därför vara uppmärksam på denna lungaspekt hos patienter som tidigare har fått mediastinal eller pulmonal strålterapi (se avsnitt 4.8).

Regelbunden kontroll av njurfunktionen bör övervägas under behandling med busulfan (se avsnitt 4.8).

Kramper har rapporterats vid högdosbehandling med busulfan. Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering av rekommenderad dos busulfan till patienter som tidigare haft kramper. Patienterna bör få adekvat antiepileptika i förebyggande syfte. I studier på vuxna och barn har data för busulfan inhämtats vid samtidig användning av antingen fenytoin eller bensodiazepiner som krampprofylax. Effekten av dessa antiepileptika på farmakokinetiken för busulfan har undersökts i en fas II-studie (se avsnitt 4.5).

Den ökade risken för en påföljande tumörsjukdom bör förklaras för patienten. Mot bakgrund av humana data är busulfan klassificerat av "International Agency for Research on Cancer" (IARC) som ett humant karcinogen. World Health Organisation har konkluderat att det finns ett orsakssamband mellan busulfanexponering och cancer. Leukemipatienter behandlade med busulfan har utvecklat många olika cellförändringar och vissa har utvecklat karcinom. Busulfan anses vara leukemogent.

Fertilitet

Busulfan kan nedsätta fertiliteten. Män som behandlas med busulfan avråds därför från att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter, samt söka råd angående kryokonservering av sperma före behandlingen på grund av risken för irreversibel infertilitet till följd av busulfanbehandlingen.

Ovariesuppression och amenorré med menopausala symtom förekommer ofta hos premenopausala patienter. Busulfanbehandling hos en ung flicka hindrade start av pubertet på grund av ovariesvikt. Impotens, sterilitet, azzospermi och testikulär atrofi har rapporterats hos manliga patienter. Lösningssmedlet dimetylacetamid (DMA) kan också nedsätta fertiliteten. DMA nedsätter fertiliteten hos han- och hongnagare (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Fall av trombolytisk mikroangiopati efter hematopoetisk celltransplantation (HCT), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats vid konditionering med högdos-regimer då busulfan administrerades tillsammans med annan konditionerande behandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte utförts specifika kliniska studier för att undersöka läkemedelsinteraktion mellan intravenöst busulfan och itrakonazol eller metronidazol. Publicerade studier hos vuxna beskriver att administrering av itrakonazol till patienter som får höga doser av busulfan kan resultera i reducerad clearance av busulfan. Dessutom finns publicerade fallrapporter om förhöjda plasmanivåer av busulfan efter administration av metronidazol. Patienter som samtidigt behandlas med busulfan och itrakonazol eller metronidazol ska övervakas noggrant för tecken på busulfantoxicitet. Inga interaktioner observerades när busulfan kombinerades med flukonazol (antimykotika).

Publicerade studier hos vuxna beskriver att ketobemidon (analgetikum) kan sättas i samband med höga nivåer av busulfan i plasma. Särskild försiktighet rekommenderas vid kombination av dessa två substanser.

För BuCy2 regimen till vuxna, har det rapporteras att tidsintervallet mellan den sista perorala busulfanadministreringen och den första cyklofosfamidadministreringen kan påverka utvecklingen av toxicitet. En minskad förekomst av venocklusiv leversjukdom och annan behandlingsrelaterad toxicitet har observerats hos patienter när tiden mellan sista dosen av oralt busulfan och första dosen av cyklofosamid är >24 timmar.

Det finns ingen gemensam metabolismväg för busulfan och fludarabin.

Publicerade studier angående FB-regimen för vuxna rapporterade inte någon läkemedelsinteraktion mellan intravenöst busulfan och fludarabin.

För BuMel regimen till pediatrik population, har det rapporterats att administration av melfalan mindre än 24 timmar efter den sista orala busulfandosen kan påverka utvecklingen av toxiciteter.

Ökad busulfanexponering har observerats vid samtidig administrering av busulfan och deferasirox. Mekanismen bakom denna interaktion är inte helt klarlagd. Det rekommenderas att övervaka plasmakoncentrationerna av busulfan regelbundet och, vid behov, justera busulfandosen hos patienter som behandlas med eller nyligen behandlats med deferasirox.

Det finns beskrivet att paracetamol sänker glutationnivån i blod och vävnad och kan därmed reducera clearance av busulfan vid samtidig användning (se avsnitt 4.4).

Antingen fenytoin eller benzodiazepiner gavs som profylax mot krampanfall till patienter som deltog i de kliniska studierna med intravenöst busulfan (se avsnitt 4.2 och 4.4). Samtidig systemisk administrering av fenytoin till patienter som fått höga doser busulfan oralt har rapporterats öka clearance för busulfan på grund av induktion av glutation-S-transferas. Däremot har inga interaktioner rapporterats när benzodiazepiner såsom diazepam, klonazepam eller lorazepam har använts för att förebygga kramper med högdos busulfan. Inga tecken på en induktionseffekt av fenytoin har observerats i data för busulfan.

En klinisk prövning i fas II utfördes för att utvärdera hur behandling med krampprofylax påverkar farmakokinetiken för intravenöst busulfan. I den studien fick 24 vuxna patienter klonazepam (0,025 – 0,03 mg/kg/dag som kontinuerlig intravenös infusion) som behandling mot kramper, och farmakokinetiska data för dessa patienter jämfördes med historiska data som insamlats för patienter behandlade med fenytoin. Analys av data genom en populationsfarmakokinetisk metod visade ingen skillnad i clearance för intravenöst busulfan mellan profylax baserade på fenytoin respektive klonazepam. Likvärdig plasmaexponering av busulfan uppnåddes således oberoende av typ av krampprofylax.

Inga interaktioner har observerats vid kombination av busulfan och 5-HT₃ antiemetika såsom ondansetron och granisetron.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiva preventivmedel under och upp till 6 månader efter behandling.

Graviditet

Hematopoetisk stamcellstransplantation är kontraindicerat för gravida kvinnor. Busulfan är därför kontraindicerat under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (embryonal/fosterletalitet och missbildningar) (se avsnitt 5.3).

Det finns inga eller begränsade mängd data från användning av busulfan eller DMA till gravida kvinnor. Enstaka fall av kongenitala missbildningar finns rapporterade med lågdos peroral busulfan, vilket inte nödvändigtvis tillskrivs den aktiva substansen, och exponering i tredje trimestern kan sättas i samband med hämmad intrauterin växt.

Amning

Det är okänt om busulfan och DMA utsöndras i modersmjölk. På grund av karcinogen potential visad för busulfan i studier på människa och djur skall amningen avbrytas under behandling med busulfan.

Fertilitet

Busulfan och DMA kan ha negativ inverkan på fertiliteten hos män och kvinnor. Det rekommenderas därför att män inte avlar barn under behandlingen och t.o.m. sex månader efter behandlingen och rådgivning angående kryobehållning av sperma bör övervägas före behandlingen på grund av risken för permanent sterilitet (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Busulfan i kombination med cyklofosamid eller melfalan

Vuxna

Biverkningsdata kommer från två kliniska studier (n=103) med busulfan.

Allvarlig toxicitet som omfattar blod, lever och andningssystemet ansågs som förväntade konsekvenser av den konditionerande regimen och transplantationsprocessen. Dessa inkluderar infektion och transplantat-kontravärd-sjuka som, fast de inte var direkt relaterade, var huvudorsakerna till morbiditet och mortalitet, särskild vid allogen stamcellstransplantation.

Blodet och lymfsystemet:

Myelosuppression och immunsuppression var de önskade terapeutiska effekterna av den konditionerande behandlingen. Därför fick alla patienterna uttalad cytopeni: leukopeni 96%, trombocytopeni 94% och anemi 88%. Median tid till neutropeni var 4 dagar för både autolog- och allogenpatienter. Median varaktighet av neutropeni var 6 och 9 dagar för respektive autolog- och allogenpatienter.

Immunsystemet:

Data från förekomst av transplantat-kontravärd-sjuka (GVHD) har samlats i studien OMC-BUS-4 (allogen) (n=61), och totalt 11 patienter (18%) fick tillståndet. Förekomsten av akut GVHD grad I-II var 13% (8/61), medan förekomsten av grad III-IV var 5% (3/61). Akut GVHD klassificerades som allvarlig hos 3 patienter. Kronisk GVHD rapporterades om den var allvarlig eller orsakade död och rapporterades som dödsorsak hos 3 patienter.

Infektioner och infestationer:

39% av patienterna (40/103) fick en eller flera episoder med infektioner, varav 83% (33/40) klassificerades som milda/moderata. Pneumoni var fatal hos 1% (1/103) och livshotande hos 3% av patienterna. Andra infektioner ansågs allvarliga hos 3% av patienterna. Feber rapporterades hos 87% av patienterna och graderades som mild eller moderat hos 84% och allvarlig hos 3%. 47% av patienterna fick frossa som var mild/moderat hos 46% och allvarlig hos 1%.

Lever och gallvägar:

15% av de allvarliga biverkningarna inkluderade levertoxicitet. Venocklusiv sjukdom är välkänd som en möjlig komplikation av konditionerande terapi efter transplantation. Sex av 103 patienter (6%) fick venocklusiv sjukdom därav 8,2% (5/61) allogenpatienter (fatal hos 2 patienter) och 2,5% (1/42) autologpatienter. Förhöjt bilirubin (n=3) och förhöjt AST (n=1) observerades även. Två av de ovan nämnda 4 patienterna med allvarlig serumlevertoxicitet var bland patienterna med diagnostiserad venocklusiv sjukdom.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

En patient i busulfanstudierna fick akut respiratoriskt distressyndrom med påföljande respirationssvikt i samband med interstitiell lungfibros och avled.

Pediatrik population

Biverkningsdata kommer från den kliniska studien på barn (n=55). Allvarlig toxicitet som omfattar lever och andningssystemet ansågs som förväntade konsekvenser av den konditionerande regimen och transplantationsprocessen.

Immunsystemet:

Data från förekomst av akut transplantat-kontra-värd-sjuka (GVHD) har hämtats från allogena patienter (n=28), och totalt 14 patienter (50%) fick tillståndet. Incidensen av akut GVDH, grad I-II var 46,4% (13/28), medan incidensen av grad III-IV var 3,6% (1/28). Kronisk GVHD rapporterades endast om den orsakat dödsfall: en patient dog 13 månader efter transplantationen.

Infektioner och infestationer:

89% av patienterna (49/55) fick infektioner (dokumenterad och icke dokumenterad febril neutropeni). Mild/moderat feber rapporterades hos 76% av patienterna.

Lever och gallvägar:

Förhöjda transaminaser, grad 3, rapporterades hos 24% av patienterna.

Veno-ocklusiv sjukdom (VOD) rapporterades hos 15% (4/27) och 7% (2/28) av de autologa respektive allogena transplantationerna. VOD var varken fatal eller allvarlig och gick tillbaka i samtliga fall.

Busulfan i kombination med fludarabin (FB)

Vuxna

Säkerhetsprofilen hos busulfan i kombination med fludarabin (FB) har undersökts genom en granskning av rapporterade biverkningar i publicerade data från kliniska prövningar med RIC-regimen. I dessa studier fick sammanlagt 1 574 patienter FB som förbehandling med minskad intensitet (RIC) före hematopoetisk stamcellstransplantation.

De önskade terapeutiska effekterna av förbehandlingen var myelosuppression och immunsuppression och därför betraktas dessa inte som biverkningar.

Infektioner och infestationer:

Förekomsten av infektiösa episoder eller reaktivering av opportunistiska smittoämnen speglar främst immunstatus hos den patient som får förbehandlingsregimen.

De vanligaste smittsamma biverkningarna var reaktivering av cytomegalovirus (CMV) [intervall: 30,7 % - 80,0 %], reaktivering av Epstein-Barr-virus EBV [intervall: 2,3 % - 61 %], bakteriella infektioner [intervall: 32,0 % - 38,9 %] och virusinfektioner [intervall: 1,3 % - 17,2 %].

Magtarmkanalen:

Den högsta frekvensen av illamående och kräkningar var 59,1 % och den högsta frekvensen av stomatit var 11 %.

Njuror och urinvägar:

Det har föreslagits att förbehandlingsregimer innehållande fludarabin var associerade med högre incidens av

opportunistiska infektioner efter transplantation på grund av fludarabins immunsuppressiva effekt. Sent uppkommen hemorragisk cystit, som uppträder 2 veckor efter transplantationen, är sannolikt relaterad till virusinfektion/reaktivering. Hemorragisk cystit inklusive hemorragisk cystit inducerad av virusinfektion rapporterades med ett intervall mellan 16 % och 18,1 %.

Lever och gallvägar:

VOD rapporterades med ett intervall mellan 3,9 % och 15,4 %.

Den behandlingsrelaterade mortaliteten/icke-återfalls mortaliteten (TRM/NRM) rapporterade till dag +100 efter transplantationen, har också undersökts genom en genomgång av publicerade data från kliniska prövningar. Det ansågs vara dödsfall som skulle kunna orsakats av sekundära biverkningar efter HPCT och inte var relaterade till återfall/progression av den underliggande hematologiska maligniteten.

De vanligaste orsakerna till de rapporterade TRM/NRMs var infektion/sepsis, GVHD, lungsjukdomar och organsvikt.

Tabell med sammanställning av biverkningar

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar som kommer från undersökning gjord efter marknadsintroduktionen har införts i tabellerna med förekomsten ”ingen känd frekvens”.

Busulfan i kombination med cyklofosfamid eller melfalan

Biverkningar som rapporterats för både vuxna och pediatrika patienter, som mer än ett isolerat fall, anges nedan, enligt organsystem och frekvens. Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Rinit Faryngit			
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni Trombocytopeni Febril neutropeni Anemi Pancytopeni			
Immunsystemet	Allergisk reaktion			
Endokrina Systemet				Hypogonadism**
Metabolism och nutrition	Anorexi Hyperglykemi Hypokalcemi Hypokalemi Hypomagnesiemi Hypofosfatemi	Hyponatremi		
Psykiska störningar	Oro Depression Sömlöshet	Förvirring	Delirium Ängslan Hallucination Rastlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel		Krampanfall Encefalopati Hjärnblödning	
Ögon				Katarakt Korneaförtunning, Funktionsstörning i ögats lins***
Hjärtat	Takykardi	Arytmi Förmaksflimmer	Ventrikulära extraslag	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
		Kardiomegali Perikardiell effusion Perikardit	Bradykardi	
Blodkärl	Hypertoni Hypotoni Blodpropp Vidgning av blodkärl		Femoral artärtrombos Kapillärt läckagesyndrom	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné Epistaxis Hosta Hicka	Hyperventilation Andnöd Alveolblödningar Astma Atelektas Pleuraleffusion	Hypoxi	Interstitiell Lungsjukdom **
Magtarmkanalen	Stomatit Diarré Magsmärtor Illamående Kräkningar Dyspepsi Ascites Förstoppning Analt obehag	Blodkräkning Ileus Esofagit	Gastrointestinal blödning	Tandhypoplasi**
Lever och gallvägar	Hepatomegali Gulsot	Hepatisk venocklusiv sjukdom*		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Pruritus Alopeci	Huddeskvamation Erythem Pigmentförändring		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi Ryggsmärta Artralgi			
Njurar och urinvägar	Dysuri Oliguri	Hematuri Måttlig njursvikt		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				För tidig menopaus Ovarialsvikt**
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni Frossa Fever Bröstsmärta Ödem Generellt ödem Smärta Smärta eller inflammation vid injektionsstället Mukosit			
Undersökningar	Förhöjda transaminaser Förhöjt bilirubin Förhöjt GGT Förhöjda alkaliska fosfataser Viktökning Onormala	BUN ökning Nedsatt ejektions- fraktion		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	andningsljud Förhöjt kreatinin			

*Hepatisk venocklusiv sjukdom är vanligare hos barn.

**rapporterat för busulfan i.v. efter lansering

***rapporterat för busulfan oralt efter lansering

Busulfan i kombination med fludarabin (FB)

Incidensen av varje biverkning som presenteras i följande tabell har fastställts enligt den högsta incidensen observerad i publicerade kliniska prövningar med RIC-regimen, för vilka populationen behandlad med FB tydligt kunde identifieras, oavsett administreringsschema för busulfan och effektmått. Biverkningar som rapporterats som mer än ett isolerat fall anges nedan, enligt organsystem och frekvens

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens*
Infektioner och infestationer	Virusinfektion Reaktiverad CMV Reaktiverad EBV Bakterieinfektion	Invasiv svamp- infektion Pulmonell infektion	Hjärnabscess Cellulit Sepsis
Blodet och lymfsystemet			Febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Hypoalbuminemi Elektrolytrubbningar Hyperglykemi		Anorexi
Psykiska störningar			Agitation Förvirringstillstånd Hallucination
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Sjukdomar i nervsystemet (ej klassificerade under annan rubrik)	Cerebral blödning Encefalopati
Hjärtat			Förmaksflimmer
Blodkärl		Hypertension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Pulmonell blödning	Andningssvikt
Magtarmkanalen	Illamående, Kräkning, Diarré, Stomatit		Gastro-intestinal blödning, Tandhypoplasi**
Lever och gallvägar	Hepatisk venocklusiv sjukdom		Ikterus Lever-sjukdom
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	
Njurar och urinvägar	Hemorragisk cystit**	Njursjukdom	Oliguri

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mukositt		Asteni Ödem Smärta
Undersökningar	Förhöjda transaminaser Förhöjt bilirubin Förhöjda alkaliska fosfataser	Förhöjt kreatinin	Förhöjt laktasdehydrogenas i blodet Förhöjd urinsyra i blodet Förhöjd urea i blodet Förhöjt GGT Viktökning

* rapporterat efter marknadsintroduktion

** inkluderar hemorragisk cystit inducerad av virusinfektion

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den principiella toxiska effekten är en uttalad myeloablation och pancytopeni men det centrala nervsystemet, lever, lunga och mag-tarmkanalen kan också påverkas.

Det finns ingen känd antidot mot busulfan annat än hematopoetisk stamcellstransplantation. Utan hematopoetisk stamcellstransplantation skulle den rekommenderade dosen av busulfan utgöra en överdosering av busulfan. Hematologisk status bör monitoreras noggrant och omfattande stödbehandling sättas in utifrån medicinskt behov.

Det finns två rapporter om att busulfan är dialyserbart, så dialys skall övervägas vid en överdos. Eftersom busulfan metaboliseras via konjugation med glutation, kan behandling med glutation övervägas.

Det måste tas hänsyn till att överdosering med busulfan också medför en ökad DMA-exponering. De huvudsakliga toxiska effekterna hos människa var levertoxicitet och effekter på centrala nervsystemet (CNS). CNS-förändringar föregår någon av de mer allvarliga biverkningarna. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av DMA. Vid fall av överdosering bör behandlingen omfatta allmän stödbehandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alkylsulfonater, ATC-kod: L01A B01

Verkningsmekanism

Busulfan är ett potent cytostatikum och en bifunktionell alkylerare. I vattenlösning frisätts metansulfonatgrupperna och då produceras koljoner som kan alkylera DNA, vilket anses vara en viktig biologisk mekanism för dess cytotoxiska effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Busulfan i kombination med cyklofosamid

Vuxna

Dokumentation för säkerhet och effekt av busulfan i kombination med cyklofosamid i BuCy2 regimen innan

konventionell allogen och/eller autolog hematopoetisk stamcellstransplantation kommer från två kliniska studier (OMC-BUS-4 och OMC-BUS-3).

Två prospektiva, öppna, okontrollerade fas II-studier är utförda på patienter med hematologisk sjukdom, de flesta med sjukdom i framskriden fas.

De sjukdomar som var inkluderade var akut leukemi efter första remission, under första eller senare recidiv, under första remission (högrisk), eller vid induktionssvikt; kronisk myelogen leukemi i den kroniska eller framskridna fasen; primär refraktär eller resistent recidiverande Hodgkin's sjukdom eller non-Hodgkin's lymfom och myelodysplastiskt syndrom.

Patienterna fick busulfandoser på 0,8 mg/kg var 6:e timme som infusion, totalt 16 doser, efterföljt av cyklofosamid 60 mg/kg en gång dagligen i två dagar (BuCy2 regimen).

Primära effektparametrar i dessa studier var myeloablation, engraft, recidiv och överlevnad.

I båda studierna fick alla patienterna en 16/16 doseringsregim av busulfan. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av biverkningar relaterade till busulfan.

Alla patienter fick uttalad benmärgssuppression. Tiden till absolut neutrofilital (ANC) större än $0,5 \times 10^9/l$ var 13 dagar (intervall 9 – 29 dagar) hos allogen transplanterade patienter (OMC-BUS-4) och 10 dagar (intervall 8 – 19 dagar) hos autolog transplanterade patienter (OMC-BUS-3). Alla transplanterade och utvärderingsbara patienter rekonstituerades, och inga fall av primär eller sekundär avstötning noterades. Total mortalitet och mortalitet utan recidiv efter mer än 100 dagar efter transplantation var (8/61) 13% respektive (6/61) 10% hos allotransplanterade patienter. Under samma period var det inga dödsfall bland autologrecipienter.

Pediatrik population

Dokumentation om säkerhet och effekt för busulfan i kombination med cyklofosamid i BuCy4-regimen eller med melfalan i BuMel-regimen före konventionell allogen och/eller autolog HPCT kommer från den kliniska studien F60002 IN 101 G0.

Patienterna fick den dos som nämnts i avsnitt 4.2.

Alla patienter fick uttalad benmärgssuppression. Tiden till absolut neutrofilital (ANC) större än $0,5 \times 10^9/l$ var 21 dagar (intervall 12–47 dagar) hos allogena patienter och 11 dagar (intervall 10–15 dagar) hos autologa patienter. Alla transplanterade barn rekonstituerades. Inga fall av primär eller sekundär avstötning noterades. 93 % av de allogena patienterna uppvisade total chimärism. Inget regimrelaterat dödsfall sågs under de första 100 dagarna efter transplantation och upp till ett år efter transplantation.

Busulfan i kombination med fludarabin (FB)

Vuxna

Dokumentation om säkerhet och effekt för busulfan i kombination med fludarabin (FB) före allogen hematopoetisk stamcellstransplantation kommer från en litteraturgenomgång av 7 publicerade studier på 731 patienter med myeloiska och lymfoida maligniteter, som rapporterar användning av intravenös busulfaninfusion en gång per dag istället för fyra doser per dag.

Patienterna fick en förberedande behandling baserad på administrering av fludarabin, omedelbart följt av en daglig dos på 3,2 mg/kg busulfan i 2 eller 3 dagar i följd. Total dos av busulfan per patient var mellan 6,4 mg/kg och 9,6 mg/kg.

FB kombinationen gav tillfredsställande myeloablation som modulerades av intensiteten hos konditioneringsregimen genom att antalet dagar med busulfaninfusion varierades. Snabba och fullständiga engraftmentvärden hos 80–100 % av patienterna rapporterades i majoriteten av studierna. Majoriteten av publikationerna rapporterade en fullständig donator-chimärism för 90–100 % av patienterna vid dag +30. De långsiktiga resultaten bekräftade att effekten höll i sig utan oväntade effekter.

Data från en nyligen genomförd prospektiv multicenterstudie i fas II där 80 patienter i åldern 18–65 år deltog, finns nu tillgängliga. Patienterna hade diagnostiserats med olika hematologiska maligniteter och

genomgick allogen HCT med FB-konditioneringsbehandling med minskad intensitet (3 dagar på busulfan). I denna studie rekonstituerades samtliga patienter utom en, inom i genomsnitt 15 dagar (intervall 10–23 dagar) efter allo-HCT. Ackumulerad incidens för återställt neutrofilital vid dag 28 var 98,8 % (95 % CI, 85,7–99,9 %). Trombocytengraftment uppnåddes i genomsnitt 9 dagar efter allogen HCT (intervall 1–16 dagar). Total överlevnad efter 2 år var 61,9 % (95 % CI, 51,1–72,7 %). Den ackumulerade incidensen av NRM var vid 2 år 11,3 % (95 % CI, 5,5–19,3 %), medan incidensen för återfall eller progression efter allogen HCT var 43,8 % (95 % CI, 31,1–55,7 %). Kaplan-Meier-estimat för DFS (sjukdomsfri överlevnad) vid 2 år var 49,9 % (95 % CI, 32,6–72,7 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för busulfan har studerats. Informationen nedan om biotransformation och elimination är baserad på oralt busulfan.

Farmakokinetik hos vuxna

Absorption

Farmakokinetiken för intravenöst busulfan studerades hos 124 evaluerbara patienter efter en 2-timmars intravenös infusion av totalt 16 doser över 4 dagar. Omedelbar och fullständig tillgänglighet av dosen uppnås efter intravenös infusion av busulfan. Liknande blodexponering observerades vid jämförelse av plasmakoncentrationen hos vuxna patienter som fått peroral respektive intravenöst busulfan 1 mg/kg respektive 0,8 mg/kg. Låga inter- (CV=21%) och intra- (CV=12%) individuella variationer av busulfanexponering visades i en populationsfarmakokinetisk analys med 102 patienter.

Distribution

Terminal distributionsvolym, V_z varierade mellan 0,62 och 0,85 l/kg.

Busulfankoncentrationer i cerebrospinalvätskan var ungefärligen samma som i plasma även om dessa koncentrationer förmodligen är otillräckliga för antineoplastisk aktivitet.

Reversibel bindning till plasmaproteiner var ca 7% medan irreversibel bindning, primärt till albumin, var ca 32%.

Biotransformation

Busulfan metaboliseras huvudsakligen via konjugering med glutation (spontant och med hjälp av glutation-S-transferas). Glutationkonjugatet metaboliseras vidare i levern via oxidering. Ingen av metaboliterna anses bidra signifikant till effekt eller toxicitet.

Eliminering

Total clearance i plasma var 2,25 – 2,74 ml/minut/kg. Terminal halveringstid var från 2,8 till 3,9 timmar.

Cirka 30% av den givna dosen utsöndrades via urinen under 48 timmar med cirka 1% som oförändrad busulfan. Elimination i faeces är försumbar. Irreversibel proteinbindning kan förklara det ofullständiga återfinnandet. Bidrag från långlivade metaboliter kan inte uteslutas.

Linjäritet

En dosproportionell ökning av busulfanexponeringen har visats med intravenös busulfan upp till 1 mg/kg.

Administrering en gång dagligen jämfört med fyra gånger dagligen kännetecknas av en högre peak-koncentration, ingen läkemedelsackumulering och en elimineringstid (utan cirkulerande busulfan koncentration) mellan administreringarna. Granskning av litteraturen tillåter en jämförelse av PK-serier som har utförts antingen inom samma studie eller mellan studier och visade oförändrade dos-oberoende PK-parametrar oavsett dosering eller administreringsschema. Det förefaller som om den rekommenderade intravenösa dosen busulfan som antingen administrerades som enskild infusion (3,2 mg/kg) eller som 4 uppdelade infusioner (0,8 mg/kg) gav likvärdig daglig plasmaexponering med liknande inter-och intrapatientvariabilitet. Till följd av detta förändras inte kontrollen av AUC för intravenöst busulfan inom det terapeutiska fönstret och ett liknande utfall visades mellan de två schemana.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Litteratur om busulfan visar på ett terapeutiskt AUC-fönster mellan 900 och 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$ för varje administrering (likvärdigt med en daglig exponering på mellan 3 600 och 6 000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$). I kliniska studier med intravenöst busulfan administrerat som 80 mg/kg fyra gånger per dag, låg AUC hos 90% av patienterna under den övre AUC-gränsen (1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$) och åtminstone 80% var inom det angivna terapeutiska fönstret (900 – 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$). Efter administrering av intravenöst busulfan 3,2 mg/kg en gång dagligen uppnåddes ett liknande målvärde för den dagliga exponeringen på 3 600–6 000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$.

Speciella populationer

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Effekterna av njurdysfunktion på intravenös busulfanomsättning har inte undersökts.

Effekterna av leverdysfunktion på intravenös busulfanomsättning har inte undersökts. Risken för levertoxicitet kan dock vara högre i denna population.

Tillgängliga intravenösa busulfandata från patienter över 60 år har inte visat några effekter på busulfanclearance på grund av ålder.

Pediatrik population

En kontinuerlig variation i clearance i intervallet från 2,52 till 3,97 ml/minut/kg har visats hos barn från < 6 månader upp till 17 år. Den terminala halveringstiden varierade från 2,24 till 2,5 timmar. Inter- och intraindividuell variabilitet i exponering i plasma var lägre än 20% respektive 10%.

En populationsfarmakokinetisk analys har utförts på en kohort bestående av 205 barn med adekvat variation av kroppsvikt (3,5 till 62,5 kg), biologiska egenskaper och karaktäristik avseende sjukdomen (malignt och icke-malignt), vilka därmed representerar den stora variabiliteten som föreligger mellan de barn som genomgår behandling med HPCT. Denna studie visade att kroppsvikt var den dominerande faktorn för att förklara busulfans farmakokinetiska variabiliteten hos barn, följt av kroppsytta och ålder.

Den rekommenderade doseringen till barn (såsom framgår av avsnitt 4.2) möjliggjorde för 70% upp till 90% av barnen ≥ 9 kg att uppnå det terapeutiska fönstret (900 – 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$). En högre variabilitet noterades dock hos barn <9 kg vilket ledde till att 60% av barnen <9 kg nådde det terapeutiska intervallet (900 – 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$). För de 40% av barnen <9 kg som hamnade utanför intervallet, var AUC jämnt fördelat antingen under eller över de eftersträvade gränserna, dvs 20% vardera låg på <900 eller >1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$ efter 1 mg/kg. Av denna anledning kan monitorering av plasmakoncentrationerna av busulfan (terapeutisk läkemedelsmonitorering) vara befogad hos barn <9 kg inför eventuell dosjustering för att säkrare hamna inom det terapeutiska intervallet, särskilt till nyfödda barn.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Att transplantationerna lyckades hos alla patienter i fas II prövningarna bekräftar riktigheten i det eftersträvade AUC-värdet. Förekomsten av VOD var inte relaterad till överexponering. Samband mellan PK/PD observerades mellan stomatit och AUC i autologa patienter och för förhöjt bilirubin och AUC i en kombinerad analys av autologa och allogena patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Busulfan är mutagent och klastogent. Busulfan var mutagent i *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* och korn. Busulfan inducerade kromosomförändringar *in vitro* (gnagare och human celler) och *in vivo* (gnagare och människa). Olika kromosomförändringar har observerats i celler från patienter som fått peroralt busulfan.

Busulfan tillhör en klass substanser som är potentiellt karcinogena på grund av deras verkningsmekanism. Baserat på humana data är busulfan klassificerat av IARC som ett humant karcinogen. WHO har konkluderat att det finns ett orsakssamband mellan busulfanexponering och cancer. Tillgängliga djurdata ger stöd för den karcinogena potentialen av busulfan. Intravenös administrering av busulfan till mus ökade förekomsten av thymus- och ovarietumörer signifikant.

Busulfan är teratogent hos råttor, möss och kaniner. Missbildningar och anomalier inkluderade signifikanta

förändringar i muskler och skelett, ökad kroppsvikt och storlek. Hos dräktiga råttor orsakade busulfan sterilitet hos både han- och honavkomman beroende på frånvaro av germinalceller i testiklar och ovarier. Busulfan visades orsaka sterilitet hos gnagare. Busulfan reducerade antalet oocyter hos honråttor och orsakade sterilitet hos hanråttor och hamster.

Upprepade doser av DMA resulterade i tecken på levertoxicitet, först ökning av kliniska enzymer i serum efterföljd av histopatologiska förändringar i hepatocyterna. Högre doser kan ge levernekros och leverskada kan ses efter en enkel kraftig exponering.

DMA är teratogent hos råttor. Doser på 400 mg/kg/dag av DMA givet under tiden för organogenes orsakade signifikanta utvecklingsdefekter. Missbildningarna inkluderade allvarliga förändringar i hjärta och/eller huvudådror; gemensam truncus arteriosus och ingen ductus arteriosus, koarktation av truncus pulmonalis och lungartärer, intraventrikulära defekter i hjärtat. Andra vanliga anomalier inkluderade gomklyvning, anasarka och skelettavvikelser i kotor och revben. DMA nedsätter fertiliteten hos han- och hongnagare. En enkel subkutan dos på 2,2 g/kg given på dräktighetsdag 4 gav dräktighetsavbrott hos 100% av de testade hamstrarna. En daglig DMA dos på 450 mg/kg given till råttor i nio dagar orsakade inaktiv spermatogenes.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dimetylacetamid
Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

På grund av inkompatibilitet får inga infusionskomponenter som innehåller polykarbonat användas tillsammans med busulfan.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaskor:

2 år

Utspädd lösning:

Kemisk och fysiskalisk stabilitet efter spädning i glukos 50 mg/ml (5%) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska lösning har visats under:

- 8 timmar (inkluderande infusionstiden) efter utspädning om den förvaras vid $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
- 12 timmar efter utspädning om den förvaras vid $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$, följt av 3 timmars förvaring vid $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (inkluderande infusionstiden).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart efter spädning. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsvillkor före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än ovan nämnda förhållanden om spädning ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Utspädd lösning får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning i klar färglös injektionsflaska av glas (typ I) med teflonbelagd gummipropp täckt med en "flip-off" aluminiumkapsyl. Varje injektionsflaska är överdragen av krympplast.

Förpackningsstorlekar

En förpackning innehållande 8 injektionsflaskor (8 kartonger med 1 injektionsflaska).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av Busulfan Fresenius Kabi

Föreskrifter för rätt handhavande och destruktion av cytostatika skall följas.

Alla överföringsprocedurer kräver strikt följande av aseptiska tekniker, företrädesvis i ett dragskåp.

Som för andra cytostatika skall försiktighet iakttas vid handhavande och beredning av busulfanlösning:

- Användning av handskar och skyddskläder rekommenderas.
- Om koncentratet eller utspädd busulfanlösning kommer i kontakt med hud eller slemhinnor skall dessa omedelbart sköljas noga med vatten.

Beräkning av mängd Busulfan Fresenius Kabi som skall spädas samt mängd spädningsvätska

Busulfan Fresenius Kabi måste spädas före användning med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning.

Mängden spädningsvätska skall vara 10 gånger volymen av Busulfan Fresenius Kabi för att säkerställa att den slutliga koncentrationen av busulfan förblir cirka 0,5 mg/ml. Till exempel:

Mängd Busulfan Fresenius Kabi och spädningsvätska beräknas på följande sätt: För en patient med en kroppsvikt på Y kg:

- Mängd Busulfan Fresenius Kabi

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

Y: patientens kroppsvikt i kg

D: dos av busulfan (se avsnitt 4.2)

- Mängd spädningsvätska

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

För beredning av den färdiga lösningen för infusion, tillsätt (A) ml Busulfan Fresenius Kabi till (B) ml spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning).

Beredning av lösning för infusion

- Busulfan Fresenius Kabi måste beredas av sjukvårdspersonal med användning av steril överföringsteknik. Använd en spruta (ej polykarbonat) med kanyl.
 - Den beräknade volymen Busulfan Fresenius Kabi måste dras upp ur injektionsflaskan.
 - Innehållet i sprutan måste sprutas in i en intravenös påse (eller en spruta) som redan innehåller den beräknade mängden spädningsvätska. Busulfan Fresenius Kabi måste alltid tillsättas till spädningsvätskan och inte spädningsvätskan till Busulfan Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius

Kabi får inte sprutas in i en intravenös påse som inte innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska lösning.

- Den utspädda lösningen måste blandas noggrant genom att vändas upp och ned flera gånger.

Efter spädning innehåller 1 ml infusionsvätska, lösning 0,5 mg busulfan.

Utspädd Busulfan Fresenius Kabi är en klar färglös lösning.

Hanteringsanvisning

Innan och efter varje infusion skall katetern spolas med cirka 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska lösning.

Resterande läkemedel får inte spolas igenom administrationsslangen eftersom snabb infusion av busulfan inte har testats och ej rekommenderas.

Hela den förskrivna busulfandosen skall ges under två eller tre timmar beroende på konditioneringsbehandling.

Små volymer kan ges under 2 timmar med hjälp av elektrisk sprutpump. I sådant fall skall ett infusionsset med minimal volym användas (dvs. 0,3-0,6 ml), som är förbehandlat med läkemedelslösning innan busulfaninfusionen påbörjas och sen sköljes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska lösning.

Busulfan får inte infunderas samtidigt med annan intravenös lösning.

Inga infusionskomponenter som innehåller polykarbonat får användas tillsammans med busulfan.

Endast klara lösningar utan partiklar får användas.

Busulfan är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/951/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-09-22

Datum för den senaste förnyelsen: 2019-06-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven på inlämnande av periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i listan över EU-referensdatum (EURD-lista) enligt artikel 107c(7) i direktiv 2001/83/EG och eventuella senare uppdateringar som offentliggörs på den Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG innehållande 8 injektionsflaskor

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
busulfan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller 6 mg busulfan och ger 0,5 mg/ml busulfan efter spädning

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Dimetylacetamid och Makrogol 400

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

8 injektionsflaskor à 10 ml

60 mg per injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning efter spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/951/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel med begränsad förskrivning.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

<Braille krävs ej>

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNER FÖRPACKNINGEN**KARTONG innehållande 1 injektionsflaska****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
busulfan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller 6 mg busulfan och ger 0,5 mg/ml busulfan efter spädning

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Dimetylacetamid och Makrogol 400

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska à 10 ml.

60 mg per injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning efter spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/951/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel med begränsad förskrivning.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml sterilt koncentrat
busulfan
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

60 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

Cytostatikum

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning busulfan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Busulfan Fresenius Kabi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Busulfan Fresenius Kabi
3. Hur du använder Busulfan Fresenius Kabi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Busulfan Fresenius Kabi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Busulfan Fresenius Kabi är och vad det används för

Detta läkemedel innehåller den aktiva substansen busulfan, som tillhör en grupp läkemedel kallade alkylerande medel. Busulfan Fresenius Kabi förstör den ursprungliga benmärgen innan transplantation.

Busulfan Fresenius Kabi används till vuxna, nyfödda, barn och ungdomar som en **behandling innan transplantation**.

Busulfan Fresenius Kabi används hos vuxna i kombination med cyklofosfamid eller fludarabin.

Hos nyfödda spädbarn, barn och ungdomar används detta läkemedel i kombination med cyklofosfamid eller melfalan.

Du kommer att få denna förberedande medicin innan du erhåller ett transplanterat av antingen benmärg eller hematopoetiska stamceller.

2. Vad du behöver veta innan du använder Busulfan Fresenius Kabi

Använd inte Busulfan Fresenius Kabi:

- om du är allergisk mot busulfan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid, eller misstänker att du kan vara gravid

Varningar och försiktighet

Busulfan Fresenius Kabi är ett kraftfullt tumörhämmande läkemedel som ger en kraftig minskning av blodkroppar. Detta är den önskade effekten vid rekommenderad dos. En noggrann övervakning och uppföljning kommer därför att göras.

Det är möjligt att användning av Busulfan Fresenius Kabi kan öka risken för en annan tumörsjukdom i framtiden.

Du bör tala om för din läkare:

- Om du har lever-, njur-, hjärt- eller lungproblem
- Om du tidigare haft krampanfall

- Om du för närvarande tar andra läkemedel.

Det kan bildas blodproppar i de små blodkärlen efter hematopoetisk celltransplantation (HCT) om hög dos av din behandling ges tillsammans med andra mediciner.

Andra läkemedel och Busulfan Fresenius Kabi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Busulfan Fresenius Kabi kan påverka eller bli påverkat av andra läkemedel.

Särskild försiktighet skall iakttas om du använder itrakonazol och metronidazol (används för vissa typer av infektioner) eller ketobemidon (används för behandling av smärta) eller deferasirox (ett läkemedel som avlägsnar järnöverskott från kroppen), eftersom dessa kan öka omfattningen av biverkningarna.

Användning av paracetamol inom 72 timmar före eller under behandling med Busulfan Fresenius Kabi skall ske med försiktighet.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder Busulfan Fresenius Kabi. Kvinnor får inte vara gravida under behandling med Busulfan Fresenius Kabi och upp till 6 månader efter behandling.

Kvinnor måste sluta amma innan de påbörjar sin behandling med Busulfan Fresenius Kabi.

Lämpligt preventivmedel ska användas när endera partnern behandlas med Busulfan Fresenius Kabi.

Det finns risk för att du inte längre kan bli gravid efter behandling med Busulfan Fresenius Kabi (infertilitet). Om du är bekymrad över att eventuellt inte kunna få barn, bör du diskutera detta med din läkare före behandlingen. Busulfan Fresenius Kabi kan även ge symtom på att vara i klimakteriet och kan hindra unga flickor från att komma in i puberteten.

Män som behandlas med Busulfan Fresenius Kabi tillråds att inte avla barn under och upp till 6 månader efter behandling.

3. Hur du använder Busulfan Fresenius Kabi

Dosering och administrering:

Dosen busulfan kommer att beräknas efter din kroppsvikt.

Vuxna:

Busulfan Fresenius Kabi i kombination med cyklofosfamid:

- Den rekommenderade dosen Busulfan Fresenius Kabi är 0,8 mg/kg
- Varje infusion kommer att pågå i 2 timmar
- Busulfan kommer att ges var 6:e timme under 4 på varandra följande dagar före transplantationen.

Busulfan Fresenius Kabi i kombination med fludarabin:

- Den rekommenderade dosen busulfan är 3,2 mg/kg
- Varje infusion kommer att pågå i 3 timmar
- Busulfan kommer att ges en gång dagligen under 2 till 3 på varandra följande dagar före transplantationen.

Nyfödda, barn och ungdomar (0-17 år):

Den rekommenderade dosen för Busulfan Fresenius Kabi i kombination med cyklofosfamid eller melfalan beräknas på din kroppsvikt och varierar mellan 0,8 och 1,2 mg/kg.

Mediciner innan du får Busulfan Fresenius Kabi:

Innan du får Busulfan Fresenius Kabi kommer du att ges

- Läkemedel mot kramper för att förhindra krampanfall (fenytoin eller benzodiazepiner) och
- Läkemedel för att förhindra kräkningar.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Busulfan Fresenius Kabi orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar:

De allvarligaste biverkningarna av busulfanbehandlingen eller transplantationen är en minskning av cirkulerande blodkroppar (vilken är avsedd effekt av läkemedlet för att förbereda dig för din transplantationsinfusion), infektion, leversjukdomar inklusive stopp i en leverven, transplanterat-kontra-värd-sjuka (transplantatet angriper din kropp) och lungkomplikationer. Tala genast med din läkare om du får något av följande symtom. Din läkare kommer att övervaka dina blodvärden och leverenzymmer regelbundet för att upptäcka och behandla dessa biverkningar.

Övriga biverkningar som kan inträffa:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

Blod: minskning av cirkulerande blodkroppar (röda och vita) och trombocyter. **Infektioner. Nervsystemet:** sömnlöshet, oro, yrsel och nedstämdhet. **Näring:** aptitlöshet, minskat magnesium, kalcium, kalium, fosfat, albumin i blod och ökat blodsocker. **Hjärta:** ökad hjärtfrekvens, ökning eller minskning av blodtryck, vasodilatation (ett tillstånd av utvidgning av blodkärlen), och blodproppar. **Lungor:** andnöd, snuva (rinit), ont i halsen, hosta, hicka, näsblod, onormala andningsljud. **Mage-tarm:** illamående, inflammation i munslemhinnan, kräkningar, magsmärtor, diarré, förstoppning, halsbränna, analt obehag, vätska i buken. **Lever:** förstörd lever, gulsot, stopp i en leverven. **Hud:** utslag, klåda, håravfall. **Muskler och skelett:** rygg-, muskel- och ledsmärtor. **Njure:** ökad utsöndring av kreatinin, obehag vid urinering, och en minskning av urinflöde och blod i urinen. **Allmänna:** feber, huvudvärk, svaghet, frossa, smärta, allergisk reaktion, ödem, allmän smärta eller inflammation vid injektionsstället, bröstsmärta, inflammation i slemhinnan. **Undersökningar:** förhöjda leverenzymmer och viktökning.

Vanliga (kan förekomma hos 1 av 10 användare):

Nervsystemet: förvirring, sjukdomar i nervsystemet. **Näring:** lågt natrium i blod. **Hjärta:** förändrad och onormal hjärtrytm, vätska eller inflammation runt hjärtat, minskat flöde från hjärtat. **Lungor:** ökning av andningsrytmen, andningssvikt, alveolblödningar, astma, kollaps av små delar av lungan, vätska runt lungan. **Mage-tarm:** inflammation i matstrupens slemhinna, tarmförlamning, blodkräkningar. **Hud:** Förändringar i hudfärgen, hudrodnad, hudfjällning. **Njure:** ökning av mängden kvävekomponenter i blodet, måttligt nedsatt njurfunktion, njursjukdom.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

Nervsystemet: delirium, nervositet, hallucinationer, agitation, onormal hjärnfunktion, hjärnblödning och kramper. **Hjärta:** propp i lårbensartären, extra hjärtslag, minskad hjärtfrekvens, diffust läckage av vätska från kapillärerna (små blodkärl). **Lungor:** minskning av syre i blodet. **Mage-tarm:** blödning i magen och/eller tarmarna.

Inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Nedsatt funktion av könskörtlarna.

Synstörningar inkluderande grumling av linsen i ögat (katarakt) och grumlad syn (förtunning av ögats hornhinna).

Symtom som vid menopaus och infertilitet hos kvinnor.

Hjärnabscess, hudinflammation, spridd infektion.

Leversjukdomar.

Ökad mängd laktatdehydrogenas i blodet.
Ökad mängd urinsyra och urea i blodet.
Ofullständig utveckling av tänder

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Busulfan Fresenius Kabi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP.

Oöppnad injektionsflaska:

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Utspädd lösning:

Kemisk och fysisk stabilitet under användning efter utspädning med glukos 50 mg/ml (5%) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska lösning har visats 8 timmar (inklusive infusionstid) efter utspädning vid förvaring vid 25°C ± 2°C eller 12 timmar efter utspädning vid förvaring vid 2 °C-8 °C följt av 3 timmar vid 25°C ± 2°C (inklusive infusionstid). Får ej frysas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är busulfan. En ml koncentrat innehåller 6 mg busulfan (60 mg i injektionsflaskan)
Efter utspädning: en ml lösning innehåller cirka 0,5 mg busulfan
- Övriga innehållsämnen är dimetylacetamid och makrogol 400

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Busulfan Fresenius Kabi består av ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Efter spädning är Busulfan Fresenius Kabi en klar färglös viskös lösning.

Busulfan Fresenius Kabi levereras i färglösa injektionsflaskor av glas, vardera med ett innehåll av 60 mg busulfan. Varje injektionsflaska är överdragen av krympplast.

Varje injektionsflaska innehåller 10 ml koncentrat.

Förpackningsstorlekar

En förpackning innehållande 8 injektionsflaskor (8 kartonger med 1 injektionsflaska).

Efter utspädning är Busulfan Fresenius Kabi en klar, färglös, trögflytande lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Tillverkare

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning.

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

HANTERINGSANVISNING

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Busulfan

Läs denna anvisning före beredning och administration av Busulfan Fresenius Kabi.

1. LÄKEMEDELSBEREDNING

Busulfan Fresenius Kabi tillhandahålls som en klar, färglös trögflytande lösning i 10 ml klara injektionsflaskor av glas (typ I). Busulfan Fresenius Kabi måste spädas före administration.

2. REKOMMENDATION FÖR SÄKER HANTERING

Föreskrifter för rätt handhavande och destruktion av cytostatika skall följas.

Alla överföringsprocedurer kräver strikt följande av aseptiska tekniker, företrädesvis i ett dragskåp.

Som för andra cytostatika skall försiktighet iakttas vid handhavande och beredning av busulfanlösning:

- Användande av handskar och skyddskläder rekommenderas.
- Om koncentratet eller utspädd busulfanlösning kommer i kontakt med hud eller slemhinnor skall dessa omedelbart sköljas noga med vatten.

Beräkning av mängden Busulfan Fresenius Kabi som skall spädas och av mängden spädningsvätska

Busulfan Fresenius Kabi måste spädas före användning med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska lösning.

Mängden spädningsvätska skall vara 10 gånger volymen av Busulfan Fresenius Kabi för att säkerställa att den slutliga koncentrationen av busulfan förblir cirka 0,5 mg/ml.

Mängden Busulfan Fresenius Kabi och spädningsvätska som skall ges till en patient räknas ut på följande sätt: för en patient med en kroppsvikt på Y kg:

- Mängden Busulfan Fresenius Kabi:

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

Y: patientens kroppsvikt i kg

D: dos av busulfan (se Produktresumén avsnitt 4.2)

- Mängden spädningsvätska

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

För att bereda den färdiga lösningen för infusion, tillsätt (A) ml Busulfan Fresenius Kabi till (B) ml spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska lösning)

Beredning av infusionslösningen

Busulfan Fresenius Kabi måste beredas av sjukvårdspersonal med användning av steril överföringsteknik

- Använd en icke-polykarbonatspruta med en nål:
 - Den beräknade volymen Busulfan Fresenius Kabi måste dras upp ur injektionsflaskan.
 - Innehållet i sprutan måste sprutas in i en intravenös påse (eller en spruta) som redan innehåller den beräknade mängden av den valda spädningsvätskan. Busulfan Fresenius Kabi måste alltid tillsättas till spädningsvätskan och inte spädningsvätskan till Busulfan Fresenius Kabi. Spruta inte in Busulfan Fresenius Kabi i en intravenös påse som inte innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska lösning.
- Den utspädda lösningen måste blandas noggrant genom att vändas upp och ned flera gånger.

Efter spädning innehåller 1 ml av lösningen 0,5 mg busulfan.

Utspädd Busulfan Fresenius Kabi är en klar färglös lösning.

Hanteringsanvisning

Före och efter varje infusion skall den kvarvarande katetern spolats med cirka 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska lösning.

Resterande läkemedel får inte spolats igenom administrationsslangen eftersom snabb infusion av busulfan inte har testats och ej rekommenderas.

Hela dosen av ordinerat busulfan skall ges under två eller tre timmar beroende på konditioneringsbehandling.

Små volymer kan ges under 2 timmar med hjälp av elektrisk sprutpump. I sådant fall skall ett infusionsset med minimal volym användas (dvs. 0,3-0,6 ml), som är förbehandlad med läkemedelslösning innan busulfaninfusionen påbörjas och sen sköljas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska lösning..

Busulfan får inte infunderas samtidigt med annan intravenös lösning.

På grund av inkompatibilitet får inte infusionskomponenter som innehåller polykarbonat användas tillsammans med busulfan.

Endast för engångsbruk. Endast en klar lösning utan partiklar skall användas.

Förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska:

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Utspädd lösning:

Kemisk och fysisk stabilitet under användning efter spädning i glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska lösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska lösning har visats under 8 timmar (inkluderande infusionstiden) efter spädning vid förvaring i 25°C ± 2°C eller 12 timmar efter spädning vid förvaring i 2 °C-8 °C följt av 3 timmar i 25°C ± 2°C (inkluderande infusionstiden).

Ur mikrobiologisk synpunkt, om inte metoden för spädning utesluter risk för mikrobiologisk kontaminering, bör produkten användas omedelbart efter spädning.

Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsvillkor användarens ansvar, och ska normalt inte överstiga ovan nämnda förhållanden när utspädningen har skett under kontrollerade och

validerade antiseptiska förhållanden.

Utspädd lösning får ej frysas.

3. AVFALLSHANTERING

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytostatika.