

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 6 mg busulfaani (60 mg/10 ml).

Pärast lahjendamist: 1 ml lahust sisaldab 0,5 mg busulfaani.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge värvitu viskoosne lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Busulfaan, millele järgneb tsüklofosfamiid (BuCy2), on näidustatud ettevalmistava ravina enne standardset vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT) täiskasvanud patsientidel, kui seda kombinatsiooni peetakse parimaks olemasolevaks võimaluseks.

Busulfaan, millele järgneb fludarabiin (FB), on näidustatud ettevalmistava ravina enne standardset vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT) täiskasvanud patsientidel, kes on madalama intensiivsusega ettevalmistamise (RIC) režiimi kandidaadid.

Busulfaan, millele järgneb tsüklofosfamiid (BuCy4) või melfalaan (BuMel), on näidustatud ettevalmistava ravina enne standardset vereloome eellasrakkude siirdamist pediaatrilistel patsientidel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Busulfaani manustamist peab jälgima vereloome eellasrakkude siirdamist ettevalmistava ravi osas vilunud arst.

Busulfaani manustatakse enne vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT).

#### Annustamine

#### Busulfaani kombineeritud kasutus tsüklofosfamiidi või melfalaaniga

##### *Täiskasvanud*

Soovitavaks manustamisannuseks ja –graafikuks on:

- 0,8 mg busulfaani kehakaalu kilogrammi kohta 2-tunnise infusioonina iga 6 tunni järel 4 järjestikusel päeval, kokku 16 annust
- järgneb tsüklofosfamiidi manustamine 60 mg/kg päevas 2 päeva jooksul, mida tuleb alustada vähemalt 24 tundi pärast busulfaani 16. annust (vt lõik 4.5)

##### *Lapsed (0...17 aastat)*

Busulfaani soovitatav annus:

<u>Tegelik kehakaal (kg)</u>	<u>Busulfaani annus (mg/kg)</u>
< 9	1,0
9 kuni < 16	1,2
16 kuni 23	1,1
> 23 kuni 34	0,95
> 34	0,8

millele järgneb:

- 4 tsükli 50 mg tsüklofosfamiidi (BuCy4) kehakaalu kg kohta või
- ühekordne annus 140 mg/m<sup>2</sup> melfalaani (BuMel)  
alustatakse vähemalt 24 tundi pärast busulfaani 16. annust (vt lõik 4.5).

Busulfaani manustatakse enne tsüklofosfamiidi või melfalaani ja vereloome eellasrakkude siirdamist 4 päeva järjest iga 6 tunni järel kahe tunni jooksul infusioonina, kokku 16 annust.

#### *Eakad*

Üle 50-aastaseid patsiente (n=23) on ravitud busulfaaniga edukalt ilma annust kohandamata. Siiski on informatsiooni busulfaani ohutuks kasutamiseks üle 60-aastastel patsientidel vaid piiratud määral. Eakate patsientide puhul tuleb kasutada sama annust nagu (< 50-aastaste) täiskasvanute puhul (vt lõik 5.2).

#### Busulfaani kombineeritud kasutus fludarabiiniga (FB)

##### *Täiskasvanud*

Soovitav manustamisannus ja -graafik on:

- fludarabiin kord päevas ühetunnise infusioonina 30 mg/m<sup>2</sup> viiel järjestikusel päeval või 40 mg/m<sup>2</sup> neljal järjestikusel päeval;
- Busulfaani manustatakse 3,2 mg/kg kord päevas kolmetunnise infusioonina kohe pärast fludarabiini 2 või 3 järjestikusel päeval.

##### *Lapsed (0...17-aastased)*

Fludarabiini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole kindlaks määratud.

#### *Eakad*

Fludarabiini režiimi manustamist eakatele ei ole eraldi uuritud. Siiski on kirjanduses fludarabiini ettevalmistava režiimiga seoses teatatud rohkem kui 500st patsiendist vanuses ≥ 55 aastat, kelle puhul oli efektiivsus nooremate patsientidega sarnane. Annuse kohandamist ei peetud vajalikuks.

#### Ülekaalulised patsiendid

##### *Täiskasvanud*

Ülekaaluliste patsientide puhul tuleb kaaluda annustamist korrigeeritud ideaalse kehakaalu alusel.

Ideaalsel kehakaalu arvutatakse järgmiselt:

meeste ideaalne kehakaal (kg) = 50 + 0,91 x (kasv sentimeetrites – 152);

naiste ideaalne kehakaal (kg) = 45 + 0,91 x (kasv sentimeetrites – 152).

Korrigeeritud ideaalset kehakaalu arvutatakse järgmiselt:

Korrigeeritud ideaalne kehakaal = ideaalne kehakaal + 0,25x (tegelik kehakaal – ideaalne kehakaal).

##### *Lapsed*

Seda ravimit pole soovitatav kasutada ülekaalulistel lastel ja noorukitel, kelle kehamassi indeks on kaal (kg)/(m<sup>2</sup>) > 30 kg/m<sup>2</sup>, kuni täiendavate andmete saamiseni.

#### Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientide uuringuid pole läbi viidud, kuid busulfaani mõõduka eritumise tõttu uriini, annuse muutmist nende patsientide puhul siiski ei soovitata.

Ettevaatus on siiski soovitatav (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

### Maksakahjustusega patsiendid

Busulfaani uuringuid pole maksakahjustustega patsientidega tehtud. Soovitatav on olla ettevaatlik, eriti nende patsientide puhul, kellel on raskekujuline maksakahjustus (vt lõik 4.4).

### Manustamisviis

Busulfaan on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

*Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid*

Enne manustamist tuleb ravimit lahjendada. Tuleb saavutada umbes 0,5 mg/ml busulfaani lõppkontsentratsioon. Busulfaani tuleb manustada intravenoosse infusioonina tsentraalveeni kateetri kaudu.

Ravimpreparaadi manustamisele lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Busulfaani ei tohi manustada kiire intravenoosse, boolus- või perifeerse süstina.

Kõiki patsiente tuleb eelnevalt ravida antikonvulsantidega, vältimaks busulfaani suurte annuste kasutamise korral täheldatud krampe.

Soovitatav on manustada antikonvulsante 12 tundi enne busulfaani kuni 24 tundi pärast busulfaani viimast annust.

Täiskasvanute ja lastega uuringutes said patsiendid krampide vastu profülaktiliselt kas fenütoiini või bensodiasepiine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Antimeetikuid tuleb manustada enne esimest busulfaani annust ja jätkata kindla graafiku alusel vastavalt kohalikule praktikale kogu busulfaani manustamise jooksul.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes. Rasedus (vt lõik 4.6).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Soovitatava annuse ja graafikuga busulfaaniga ravimise tulemuseks on tugev müolopressioon, mis tekib kõigil patsientidel. Välja võib areneda raskekujuline granulotsütopeenia, trombotsütopeenia, aneemia või ükskõik milline nende kombinatsioon. Ravi ajal ja kuni taastumise saavutamiseni tuleb sagedasti jälgida täielikku verepilti, sealhulgas vere valgeliblede diferentsiaalarvu ja vereliistakute arvu.

Infektsioonide vältimiseks ja ravimiseks neutropeenia perioodi ajal tuleb kaaluda infektsioonivastaste (antibakteriaalsete, seenhaiguste, viirusevastaste) preparaatide profülaktilist või empiirilist kasutamist. Vereliistakute ja vere punaliblede toetust, aga samuti kasvufaktoreid nagu granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv aine (G-CSF), tuleb kasutada vastavalt meditsiinilistele näidustustele.

Täiskasvanutel esines keskmiselt 4 päeva pärast siirdamist 100% patsientidest absoluutne neutrofiilide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$  ja taastus keskmiselt vastavalt 10. päeval ja 13 päeva pärast autoloogset ja allogeenset siirdamist (keskmine neutropeenia periood vastavalt 6 ja 9 päeva).

98% patsientidest tekkis keskmiselt 5.-6. päeval ( $< 25 \times 10^9/l$  või vereliistakute ülekannet nõudev) trombotsütopeenia. Aneemia (hemoglobiin  $< 8,0$  g/dl) tekkis 69% patsientidest.

Lastel esines keskmiselt 3 päeva pärast siirdamist 100% patsientidest absoluutne neutrofiilide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$  ja kestis keskmiselt vastavalt 5 päeva ja 18,5 päeva pärast autoloogset ja allogeenset siirdamist. 100% patsientidest tekkis ( $< 25 \times 10^9/l$  või vereliistakute ülekannet nõudev) trombotsütopeenia. Aneemia (hemoglobiin  $< 8,0$  g/dl) tekkis 100% patsientidest.

Alla 9 kg kaaluvate laste puhul võib ravimi terapeutiline monitooring olla juhupõhiselt õigustatud, eriti väga väikeste laste ja vastsündinute puhul (vt lõik 5.2).

Fanconi aneemia rakud on ülitundlikud ristsidemeid moodustavate ainete suhtes. Busulfaani kasutamise kohta Fanconi aneemiaga lastel vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT) ettevalmistava režiimi komponendina on piiratud kliinilisi kogemusi. Seepärast tuleb busulfaani kasutamisel nende patsientidega olla ettevaatlik.

### Maksakahjustus

Busulfaani uuringuid pole maksakahjustustega patsientide osas teostatud. Kuna busulfaani metabolism toimub peamiselt maksa kaudu, tuleb busulfaani kasutamisel olla ettevaatlik eelneva maksafunktsiooni kahjustusega, eriti aga raskekujulise maksakahjustusega patsientide puhul. Nende patsientide ravimisel on soovitatav maksatoksikoosi varaseks avastamiseks jälgida 28 päeva jooksul pärast siirdamist regulaarselt seerumi transaminaasi, alkaliinfosfataasi ja bilirubiini.

Maksaveenide oklusioon on peamine komplikatsioon, mis võib tekkida busulfaaniga ravimise ajal. Oht võib olla suurem nende patsientide puhul, kes on eelnevalt saanud kiiritusravi, mis on suurem või võrdne kolme tsükli kemoteraapiaga, või kellele on eelnevalt siirdatud eellasrakke (vt lõik 4.8).

Busulfaani metabolismi võimaliku vähenemise tõttu tuleb olla ettevaatlik paratsetamooli kasutamisel (vähem kui 72 tundi) enne või koos busulfaaniga (vt lõik 4.5).

Vastavalt kliiniliste uuringutele ei esinenud ühelgi ravitud patsiendil südame tamponaadi ega muid spetsiifilisi kardiotoksikoosi, mis oleksid seotud busulfaaniga. Siiski tuleb busulfaani saavate patsientide südametööd regulaarselt jälgida (vt lõik 4.8).

Busulfaani uuringute käigus täheldati ühel patsiendil, kes suri, ägedat hingamispuudulikkuse sündroomi koos järgneva hingamisseiskusega, mida seostati interstitsiaalse kopsufibroosiga, kuigi selget etioloogiat kindlaks ei tehtud. Peale selle võib busulfaan stimuleerida pulmonaalset toksilisust, mis võib võimendada teiste tsütotoksiliste ainete mõjusid. Seetõttu tuleb varem mediastiinumi või kopsu kiiritusravi saanud patsientide puhul pöörata tähelepanu sellele kopsudega seotud küsimusele (vt lõik 4.8).

Busulfaaniga ravimise ajal tuleb kaaluda neerufunktsiooni perioodilist jälgimist (vt lõik 4.8).

Suurte busulfaani annustega ravimise puhul on teatatud krampidest. Eriti ettevaatlik tuleb olla siis, kui soovitatavat annust busulfaani manustatakse patsientidele, kellel on varem esinenud krampe. Patsientidele tuleb teha piisavat krambivastast profülaktikat. Täiskasvanuid ja lapsi hõlmavates uuringutes saadi kõik andmed busulfaani kohta samaaegselt krambivastaseks profülaktikaks kas fenütoiini või bensodiasepiini kasutades. Nende antikõnvalantide toimet busulfaani farmakokineetikale uuriti II faasi uuringus (vt lõik 4.5).

Patsiendile tuleb selgitada teise malignoomi tekkimise ohu kasvu. Inimuuringute andmete alusel on Rahvusvaheline Vähiuurimiskeskus (IARC) klassifitseerinud busulfaani inimkantserogeeniks. Maailma Tervishoiuorganisatsioon on teinud järelduse, et busulfaani ja vähi vahel on põhjuslik seos. Busulfaaniga ravitud leukeemihaigetel on tekkinud erinevaid tsütoloogilisi häälbeid ning mõnel tekkisid kartsinoomid. Arvatakse, et busulfaan tekitab leukeemiat.

### Fertiilsus

Busulfaan võib kahjustada fertiilsust. Seetõttu soovatakse meestel, keda ravitakse busulfaaniga, mitte sigitada last ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda ning küsida nõu sperma ravieelse krüokonserveerimise kohta, kuna busulfaaniga ravimise tulemusel võib tekkida pöördumatu viljatus. Menopausieelses vanuses patsientidel ilmnevad tavaliselt munasarjade supressioon ja amenorröa koos menopausi sümptomitega. Busulfaan-ravi noorukiikka jõudmata tüdrukul takistas munasarjade kahjustuse tõttu puberteedi algust. Meespatsientide osas on teatatud impotentsusest, steriilsusest, asospermiasest ja testikulaarsest atroofiast. Lahusti dimetüülatsetaamiid (DMA) võib samuti fertiilsust kahjustada. DMA vähendab isas- ja emasnäriliste fertiilsust (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Suurte annustega ettevalmistavate režiimide korral, kus busulfaani manustati kombinatsioonis teise ettevalmistava ravimiga, on teatatud hematopoetiliste tüvirakkude siirdamise järgselt tekkinud trombootilisest mikroangiopaatiast, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi kliinilisi uuringuid ravimite omavahelise koostoime kohta intravenoosse busulfaani ja itrakonasooli või metronidasooli vahel teostatud ei ole. Avaldatud uurimuste kohaselt võib itrakonasooli manustamine täiskasvanud patsientidele, kes saavad suures annuses busulfaani, kaasa tuua busulfaani kliirensi vähenemise. Samuti on avaldatud juhukirjeldusi, kus busulfaani plasmakontsentratsioon on tõusnud pärast metronidasooli manustamist. Patsiente, keda ravitakse samaaegselt busulfaani ja itrakonasooli või metronidasooliga, tuleb hoolikalt jälgida busulfaani toksilisuse nähtude suhtes.

Busulfaani kombineerimisel flukonasooliga (seenhaiguste vastane preparaat) koostoimeid ei täheldatud.

Avaldatud uurimuste kohaselt täiskasvanutega võib ketobemidooni (analgeetik) seostada busulfaani kõrge sisaldusega plasmas. Seetõttu on soovitatav eriline ettevaatus nende kahe aine kombineerimisel.

BuCy2 režiimi osas on teatatud täiskasvanute kohta, et ajavahemik busulfaani viimase suukaudse manustamise ja esimese tsüklofosfamiidi manustamise vahel võib mõjutada toksikooside arengut. Patsientide puhul on täheldatud maksaveenide oklusioonitõve (HVOD) ja muude režiimiga seotud toksikooside väiksemat esinemist, kui viitaeg suukaudselt manustatava busulfaani viimase annuse ja tsüklofosfamiidi esimese annuse vahel on > 24 tundi.

Busulfaanil ja fludarabiinil ei ole ühist metabolismi.

Täiskasvanute puhul ei ole fludarabiini režiimi kohta avaldatud uuringutes intravenoosse busulfaani ja fludarabiini vahel teatatud ühestki ravimite omavahelise koostoime juhust.

Pediaatrilise populatsiooni puhul on BuMel režiimi kohta teatatud, et melfalaani manustamine vähem kui 24 tundi pärast busulfaani viimast suukaudset manustamist võib mõjutada toksikooside kujunemist.

Busulfaani ja deferasiroksi koosmanustamise korral on täheldatud busulfaani kontsentratsiooni suurenemist. Selle koostoime mehhanism ei ole veel täiesti selge. Patsientidel, keda ravitakse või on hiljuti ravitud deferasiroksiga, on soovitatav regulaarselt jälgida busulfaani plasmakontsentratsioone ja vajadusel kohandada busulfaani annust.

Kirjeldatakse, et paratsetamool vähendab glutatiooni sisaldust veres ja kudedes ning võib seetõttu kombineeritud kasutamise korral vähendada busulfaani kliirensit (vt lõik 4.4).

Krambiprofülaktilikaks manustati intravenoosse busulfaaniga tehtud kliinilistes uuringutes osalevatele patsientidele kas fenütoiini või bensodiasepiini (vt lõigud 4.2 ja 4.4). On teatatud, et fenütoiini samaaegne süstemaatiline manustamine suures annuses suukaudset busulfaani saavatele patsientidele suurendas glutatioon-S-transferaasi tekke tõttu busulfaani kliirensit, kuid koostoimet ei ole täheldatud bensodiasepiinide, nt diasepaami, klonasepaami või lorasepaami, kasutamise korral krampide vältimiseks koos busulfaani suurte annustega.

Busulfaani andmed ei ole näidanud fenütoiini krampe esilekutsuvat toimet. Krambiprofülaktilika ravi mõju hindamiseks intravenoosse busulfaani farmakokineetikale tehti II faasi kliiniline uuring. Selles uuringus said 24 täiskasvanud patsienti antikonvulsanraviks klonasepaami (0,025...0,03 mg/kg päevas pideva i.v. infusioonina) ja nende patsientide PK-andmeid võrreldi fenütoiiniga ravitud patsientide varasemate andmetega. Andmete analüüsimine populatsiooni farmakokineetika meetodil ei näidanud erinevust intravenoosse busulfaani kliirensis fenütoiinil ja klonasepaamil põhineva ravi vahel ning seega saavutati olenemata krambiprofülaktilisest ravimist sarnased busulfaani plasmasisaldused.

Pole täheldatud koostoimeid busulfaani kombineerimisel 5-HT<sub>3</sub> antiemeetikutega, nt ondansetron või granisetron.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusat kontratseptsiooni nii ravi ajal kui ka 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

### Rasedus

Rasedate naiste puhul on HPTC vastunäidustatud, seetõttu on busulfaan vastunäidustatud raseduse ajal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (embrüo/loote surma ja väärarenguid) (vt lõik 5.3).

Busulfaani või DMA kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Teatatud on mõnedest kaasasündinud hälvete juhtumitest madala annusega suukaudse busulfaani puhul, mis ei pruugi tingimata tuleneda toimeainest, ning kasutamist kolmandal trimestril võib seostada kahjustatud emakasisese kasvuga.

### Imetamine

Ei ole teada, kas busulfaan ja DMA erituvad rinnapiima. Busulfaani inim- ja loomkatsetes ilmnenud kasvujate tekitamise ohu tõttu tuleb rinnaga toitmine busulfaaniravi ajal lõpetada.

### Fertiilsus

Busulfaan ja DMA võivad kahjustada nii mehe kui naise viljakust. Seetõttu pole soovitatav last eostada ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi ning võimaliku pöördumatu viljatuse tõttu kaaluda sperma krüokonserveerimist enne ravi (vt lõik 4.4).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

#### *Busulfaani kombineeritud kasutus tsüklofosfamiidi või melfalaaniga Täiskasvanud*

Informatsiooni kõrvaltoimete kohta on saadud kahest busulfaani kliinilisest uuringust (n = 103). Tõsiseid vereloome-, maksa- ja hingamiseldkonna toksikoosse peeti ettevalmistava režiimi ja siirdamisprotsessi eeldatud tagajärgedeks. Nende hulgas on infektsioon ja transplantaat-peremehevastu reaktsioon (GVHD), mis pole küll otseselt seotud, kuid olid haigestumuse ja suremuse peamiseks põhjusteks eriti allogeense HPCT puhul.

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Ettevalmistava režiimi soovitud terapeutilisteks toimeteks olid müelosupressioon ja immunosupressioon. Seetõttu kogesid kõik patsiendid tugevat tsütopeeniat: leukopeeniat 96%, trombotsütopeeniat 94% ja aneemiat 88%. Keskmine aeg neutropeeniani oli 4 päeva nii autoloogsetel kui allogeensetel patsientidel. Neutropeenia vältas autoloogsetel ja allogeensetel patsientidel keskmiselt 6 ja 9 päeva.

#### *Immuunsüsteemi häired*

Ägeda transplantaat-peremehevastu-reaktsiooni (a-GVHD) esinemisandmeid koguti OMC-BUS-4 uuringus (allogeenne) (n = 61). Kokku koges a-GVHD-d 11 patsienti (18%). I-II astme a-GVHD esines 13%-l (8/61) ja III-IV astet 5%-l (3/61). Ägedat transplantaat-peremehevastu reaktsiooni peeti tõsiseks 3 patsiendi puhul. Kroonilisest transplantaat-peremehevastu reaktsioonist (c-GVHD) teatati siis, kui see oli tõsine või surma põhjuseks, ning surma põhjusena märgiti seda 3 patsiendi puhul.

#### *Infektsioonid ja infestatsioonid*

39% patsientidest (40/103) koges üht või enamat infektsiooniepisoodi, millest 83% (33/40) hinnati kergeks või mõõdukaks. Kopsupõletik lõppes surmaga 1% (1/103) ja oli eluohtlik 3% patsientidest.

Muid infektsioone peeti tõsisteks 3% patsientidest. Palavikku täheldati 87% patsientidest ning see hinnati kergeks/mõõdukaks 84%-l ja raskeks 3%-l. 47% patsientidest koges külmatunnet, mis oli kerge/mõõdukas 46%-l ja raske 1%-l.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

15% SAE-dega kaasnes maksatoksikoos. HVOD on tunnistatud potentsiaalseks ettevalmistava teraapia siirdamisjärgseks komplikatsiooniks. Kuus patsienti 103-st (6%) kogesid HVOD-d. HVOD ilmnes 8,2% (5/61) allogeensetest (lõppes surmaga 2 patsiendi puhul) ja 2,5% (1/42) autoloogsetest patsientidest. Täheldati ka kõrgeenenud bilirubiini (n = 3) ja kõrgeenenud AST-d (n = 1). Kaks ülalmainitud neljast tõsise seerumi hepatotoksikoosusega patsiendist olid nende patsientide hulgas, kellel diagnoositi HVOD-d.

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Ühel patsiendil esines surmaga lõppenud äge hingamispuudulikkuse sündroom koos järgneva hingamisseiskusega, mida busulfaani uuringuis seostati interstitsiaalse kopsufibroosiga.

#### Lapsed

Informatsiooni kõrvaltoimete kohta on saadud pediaatriaalasest kliinilisest uuringust (n = 55). Tõsiseid maksa- ja hingamiselundkonna toksikoose peeti ettevalmistava režiimi ja siirdamisprotsessi eeldatud tagajärgedeks.

#### *Immuunsüsteemi häired*

Ägeda transplantaat-peremehe vastu-reaktsiooni (a-GVHD) esinemisandmeid koguti allogeensetelt patsientidelt (n = 28). Kokku koges a-GVHD-d 14 patsienti (50%). I-II astme a-GVHD esines 46,4%-l (13/28) ja III-IV astet 3,6%-l (1/28). Kroonilisest transplantaat-peremehe-vastu reaktsioonist (c-GVHD) teatati siis, kui see oli surma põhjuseks: üks patsient suri 13 kuud pärast siirdamist.

#### *Infektsioonid ja infestatsioonid*

89%-l patsientidest (49/55) esines infektsioone (dokumenteeritud või dokumenteerimata palavikuga neutropeeniat). 76%-l patsientidest hinnati seda kergeks või mõõdukaks.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

3. astme transaminaaside taseme tõusu esines 24%-l patsientidest.

Veene okluseeriv haigus (*Veno occlusive disease*, VOD) ilmnes 15% (4/27) autoloogsetest ja 7% (2/28) allogeensetest patsientidest. Ilmnenu VOD ei olnud surmaga lõppevad ega rasked ja kadusid kõigil juhtudel.

#### Busulfaani kombineeritud kasutus fludarabiiniga (FB)

##### *Täiskasvanud*

Fludarabiiniga kombinatsioonis kasutatava busulfaani ohutusprofiili uurimiseks vaadati läbi madalama intensiivsusega ettevalmistava režiimi kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimete kohta avaldatud andmed. Nendes uuringutes anti 1574 patsiendile fludarabiini madalama intensiivsusega ettevalmistava režiimina enne vereloome eellasrakkude siirdamist.

Ettevalmistava režiimi soovitud terapeutilisteks toimeteks olid müelosupressioon ja immunosupressioon ning neid ei peetud seega kõrvaltoimeteks.

#### *Infektsioonid ja infestatsioonid*

Infektsioonide esinemine või oportunistlike nakkustekitajate reaktivatsioon näitab peamiselt ettevalmistavat režiimi saava patsiendi immuunseisundit.

Kõige sagedamad nakkuslikud kõrvaltoimed olid tsütomegaloviiruse (CMV) reaktivatsioon [vahemikus 30,7%...80,0%], Epstein-Barri viiruse (EBV) reaktivatsioon [vahemikus 2,3%...61%], bakteriaalsed infektsioonid [vahemikus 32,0%...38,9%] ja viirusinfektsioonid [vahemikus 1,3%...17,2%].

#### *Seedetrakti häired*

Iivelduse ja oksendamise kõrgeim esinemissagedus oli 59,1% ja stomatiidil 11%.



### *Neerude ja kuseteede häired*

Fludarabiini immunosupressiivse toime tõttu võivad ettevalmistavad režiimid fludarabiiniga pärast siirdamist olla seotud oportunistlike infektsioonide suurema esinemissagedusega. 2 nädalat pärast siirdamist esinev hilise algusega hemorraagiline tsüstiit on tõenäoliselt seotud viirusinfektsiooni või reaktivatsiooniga. Hemorraagilise tsüstiidi (sh viirusinfektsiooni põhjustatud hemorraagiline tsüstiit) juhtumid jäid 16% ja 18,1% vahele.

### *Maksa ja sapiteede häired*

Teatati VOD-st vahemikus 3,9%...15,4%.

Uurit ka raviga seotud või mitteretsidiivset suuremust kuni 100 päeva pärast siirdamist, vaadates läbi kliiniliste uuringute avaldatud andmed. Neid arvestati kui surmasid, mille põhjuseks ei olnud pärast vereloome eellasrakkude siirdamist tekkinud teised kõrvaltoimed ega peamise hematoloogilise maliigse haiguse retsidiiv/progressioon.

Raviga seotud või mitteretsidiivsete surmade kõige sagedamad põhjused olid infektsioon/sepsis, GVHD, kopsuhaigused ja organipuudulikkus.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Turuletulekujärgsete uuringute käigus teatatud kõrvaltoimed on tabelis lisatud tulpa „teadmata“.

### Busulfaani kombineeritud kasutus tsüklofosfamidi või melfalaaniga

Nii täiskasvanutel kui ka lastel esinenud kõrvaltoimed, millest on teatatud enam kui ühel üksikjuhul, on alljärgnevalt loetletud organisüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Riniit Farüngiit			
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia Trombotsütopeenia Febriilne neutropeenia Aneemia Pantsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired	Allergiline reaktsioon			
Endokriinsüsteemi häired				Hüpogonadism **
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia Hüperglükeemia Hüpokaltseemia Hüpokaleemia Hüpomagneseemia Hüpofosfateemia	Hüponatreemia		
Psühhiaatrilised häired	Ärevus Depressioon Unetus	Segasus	Deliirium Närvilisus Hallutsinatsioonid Agiteeritus	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu Pearinglus		Krambid Entsefalopaatia Ajuverejooks	
Silma kahjustused				Katarakt Sarvkesta õhenemine Silmaläätse häired***
Südame häired	Tahhükardia	Arütmia Kodade virvendus Kardiomegalia Perikardi efusioon Perikardiit	Ventikulaarsed ekstrasüstolid Bradükardia	
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon Hüpotensioon Tromboos Vasodilatatsioon		Reiearteri tromboos Kapillaarläbilaske sündroom	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldamine Epistaksis Kõha Luksumine	Hüperventilatsioon Hingamisseiskus Alveolaarverejooksud Astma Atelektaas Pleura efusioon	Hüpoksia	Interstitsiaalne kopsuhaigus**
Seedetrakti häired	Stomatiit Kõhulahtisus Kõhuvalu Iiveldus Oksendamine Düspepsia Astsiit Kõhukinnisus Pärakuvaevus	Hematemees Iileus Ösofagiit	Seedetrakti verejooks	Hammaste hüpoplaasia**
Maksa ja sapiteede häired	Hepatomegalia Kollatõbi	Maksa veene okluseeriv haigus*		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Pruriit Alopeetsia	Naha ketendus Erüteem Pigmentatsioonihäire		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia Seljavalu Artralgia			
Neerude ja kuseteede häired	Düsuuria Oliguuria	Hematuuria Mõõdukas neerupuudulikkus		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Enneaegne menopaus Ovariaalne puudulikkus**
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia Külmatunne Palavik Rindkere valu Turse Üldine turse Valu Valu või põletik süstekohas Mukosiit			
Uuringud	Transaminaaside taseme tõus Bilirubiini taseme tõus GGT tõus Alkaalse fosfataasi tõus Kehakaalu tõus Ebanormaalsed hingamiskahinad Kreatiniini tõus	Uurea tõus Väljutusfraktsiooni vähenemine		

\*maksavaene okluseeriv haigus on sagedasem lastel

\*\*teatatud turustamisjärgselt seoses i.v. busulfaaniga

\*\*\*teatatud turustamisjärgselt seoses suukaudse busulfaaniga

#### Busulfaani kombineeritud kasutus fludarabiiniga

Järgmises tabelis toodud kõrvaltoimete sagedus on määratud madalama intensiivsusega ettevalmistava režiimi kliinilistes uuringutes, kus oli fludarabiiniga ravitud populatsioon selgelt identifitseeritud, avaldatud kõige kõrgema täheldatud esinemissageduse järgi, olenemata busulfaani manustamisgraafikutest ja tulemusnäitajatest. Allpool on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel toodud kõrvaltoimed, mille puhul on teatatud rohkem kui ühest üksikjuhtumist.

Organisüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata*
Infektsioonid ja infestatsioonid	Viirusinfektsioon CMV reaktivatsioon EBV reaktivatsioon Bakteriaalne infektsioon	Invasiivne seeninfektsioon Kopsuinfektsioon	Ajuabstsess Tselluliit Sepsis
Vere ja lümfisüsteemi häired			Febriilne neutropeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoalbumineemia Elektrolüütide häired Hüperglükeemia		Anoreksia
Psühhiaatrilised häired			Ärevus Segasusseisund Hallutsinatsioonid

Organisüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata*
Närvisüsteemi häired		Peavalu Närvisüsteemi häired [pole mujal klassifitseeritud]	Ajuverejooks Entsefalopaatia
Südame häired			Kodade virvendus
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kopsuverejooks	Hingamisseiskus
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus Stomatiit		Seedetrakti verejooks Hammaste hüpoplaasia*
Maksa ja sapiteede häired	Maksaveenide oklusiooni tõbi		Kollatõbi Maksahaigused
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	
Neerude ja kuseteede häired	Hemorraagiline tsüstiit**	Neerukahjustus	Oliguuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Mukosiit		Asteenia Ödeem Valu
Uuringud	Transaminaaside aktiivsuse tõus Bilirubiini tõus Alkaalse fosfataasi tõus	Kreatiniini tõus	Laktaatdehüdrogenaasi tõus veres Kusihappe tõus veres Uurea tõus veres GGT tõus Kehakaalu tõus

\* Teatatud turuletulekujärgse kogemuse käigus

\*\* Kaasa arvatud viirusinfektsiooni põhjustatud hemorraagiline tsüstiit.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Peamiseks toksiliseks toimeks on raske müelooplaasia ja pantsütopeenia, kuid kahjustuda võivad ka kesknärvisüsteem, maks, kopsud ja seedetrakt.

Muid busulfaani antidoote peale vereloome eellasrakkude siirdamise pole teada. Vereloome eellasrakkude siirdamise puudumisel kujutab busulfaani soovitatav annus endast busulfaani üledoosi. Hematoloogilist seisundit tuleb hoolikalt jälgida ja meditsiinilise näidustuse korral tuleb rakendada jõulisi toetusmeetmeid.

Kahel korral on teatatud, et busulfaan on dialüüsiv, seepärast tuleb üleannustamise korral kaaluda dialüüsi. Kuna busulfaani metabolism toimub konjugatsioonis glutatiooniga, võib kaaluda glutatiooni manustamist.

Tuleb arvestada, et busulfaani üleannustamine suurendab ka DMA ohtu. Inimeste puhul on peamiseks toksilisteks tagajärgedeks hepatotoksikoos ja mõjud kesknärvisüsteemile. Kõigile tõsisematele kõrvaltoimetele eelnevad muudatused kesknärvisüsteemis. Spetsiifilist antidooti DMA üleannustamise vastu ei ole teada. Üleannustamise korral hõlmab hooldus üldtoetavat ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, alküülivad ained, alküülsulfonaadid, ATC-kood: L01AB01

#### Toimemehhanism

Busulfaan on tõhus tsütotoksiline ja bifunktsionaalne alküüliv preparaad. Vesikeskkonnas tekitab metaansulfonaadi rühmade vabanemine süsinikioone, mis suudavad alküülida DNAd, mida peetakse selle tsütotoksilise toime tõttu oluliseks bioloogiliseks mehhanismiks.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Busulfaani kombineeritud kasutus tsüklofosfamiidiga

###### *Täiskasvanud*

Andmed busulfaani ohutuse ja efektiivsuse kohta kombineerituna tsüklofosfamiidiga BuCy2 režiimis enne tavapärasest allogeenset ja/või autoloogset HPTC-d pärinevad kahest kliinilisest uuringust (OMC-BUS-4 ja OMC-BUS-3).

Viidi läbi kaks prospektiivset üheharulist avatud kontrollimata II faasi uuringut hematoloogilisi haigusi põdevatel patsientidel, kellest enamikul oli kaugelarenenud haigus.

Hõlmatud haiguste hulgas oli äge leukeemia pärast esimest remissiooni, esimeses või järgnevas retsidiivis, esimeses remissioonis (suur risk) või induktsioonihäiretes; krooniline müeloidne leukeemia kroonilises või hilises staadiumis; esmane ravile raskesti alluv või resistentne retsidiivne Hodgkini tõbi või mitte-Hodgkini lümfoom ning müelodüsplastiline sündroom.

Patsiendid said kokku 16 annust busulfaani infusioonina annuses 0,8 mg/kg iga 6 tunni järel, millele järgnes tsüklofosfamiid annusega 60 mg/kg üks kord päevas kahe päeva jooksul (ByCy2 režiim). Esmasteks efektiivsuse parameetriteks nendes uuringutes olid müeloablatsioon, omaksvõtmine, retsidiiv ja elulemus.

Mõlema uuringu puhul said kõik patsiendid 16/16 annuselisel režiimil busulfaani. Ühegi patsiendi ravi ei katkestatud busulfaaniga seotud kõrvaltoimete tõttu.

Kõigil patsientidel esines tugev müelosupressioon. Aeg, mis kulus suurema kui  $0,5 \times 10^9/l$  absoluutse neutrofiilide arvu (ANC) saamiseks, oli 13 päeva (vahemikus 9...29 päeva) allogeensete patsientide puhul (OMC-BUS 4) ja 10 päeva (vahemikus 8...19 päeva) autoloogsete patsientide puhul (OMC-BUS 3). Kõikidele uuritud patsientidele oli tehtud siirdamine. Primaarset või sekundaarset äratõukereaktsiooni ei esinenud. Üldine suremus ja mitteretsidiivne suremus enam kui 100 päeva pärast siirdamist oli 13% (8/61) ja allogeense siirdamise patsientide puhul 10% (6/61). Sama perioodi vältel ei esinenud autoloogsete patsientide puhul ühtki surmajuhtumit.

#### *Lapsed*

Andmed busulfaani ohutuse ja efektiivsuse kohta kombineerituna tsüklofosfamiidiga BuCy4 režiimis või melfalaaniga BuMel režiimis enne tavapärasest allogeenset ja/või autoloogset HPTC-d pärinevad kliinilisest uuringust F60002 IN 101 G0.

Patsientidel kasutati lõigus 4.2 mainitud annuseid.

Kõigil patsientidel esines tugev müelosupressioon. Aeg, mis kulus suurema kui  $0,5 \times 10^9/l$  absoluutse neutrofiilide arvu (ANC) saamiseks, oli 21 päeva (vahemikus 12...47 päeva) allogeensete patsientide puhul ja 11 päeva (vahemikus 10...15 päeva) autoloogsete patsientide puhul. Kõigile lastele oli tehtud siirdamine. Primaarset või sekundaarset äratõukereaktsiooni ei esinenud. 93%-l allogeensetest patsientidest ilmnes täielik kimäärsus. Režiimiga seotud suremust 100 päeva jooksul pärast siirdamist ja kuni ühe aasta jooksul pärast siirdamist ei esinenud.

##### Busulfaani kombineeritud kasutus fludarabiiniga

###### *Täiskasvanud*

Busulfaani ohutuse ja efektiivsuse andmed kasutamise kohta kombinatsioonis fludarabiiniga enne allogeenset HPTC-d pärinevad kirjanduse ülevaatest, mis käsitles 7 avaldatud uuringut, kus osales 731 müeloidse ja lümfoidse maliigse haigusega patsienti ning mis käsitlesid intravenoosse busulfaani kasutust, mida manustati infusioonina üks kord päevas, mitte nelja annusena päevas.

Patsientidele anti ettevalmistavat režiimi, mis põhines fludarabiini manustamisel kohe pärast busulfaani 3,2 mg/kg päevast annust (üks kord päevas) 2 või 3 järjestikuse päeva jooksul. Busulfaani koguannus patsiendi kohta jäi 6,4 mg/kg ja 9,6 mg/kg vahele.

Fludarabiini kombinatsioon tagas piisava müeloablatsiooni, mida moduleeriti ettevalmistava režiimi intensiivsusega, muutes busulfaani infusiooni päevade arvu. Enamikus uuringutes teatati kiirest ja täielikust omaksvõtmisest 80...100%-l patsientidest. Suuremas osas kirjanduses teatati doonori täielikust kimäärsusest pärast 30. päeva 90...100%-l patsientidest. Pikaajalised tulemused kinnitasid, et efektiivsus säilis ootamatute mõjudeta.

Kättesaadavaks on saanud hiljuti lõppenud prospektiivse mitmekeskuselise teise faasi uuringu andmed, kus osales 80 patsienti vanuses 18...65 aastat, kellel olid diagnoositud erinevad hematoloogilised maliigsed haigused ja keda raviti allo-HCT-ga fludarabiini (3 päeva busulfaani) madalama intensiivsusega ettevalmistava režiimiga. Selles uuringus esines omaksvõtmine kõigil patsientidel peale ühe ja mediaanväärtusega 15 (vahemikus 10...23) päeva pärast allo-HCT-d. Neutrofiilide taastumise kumulatiivne esinemissagedus 28. päeval oli 98,8% (usaldusintervall 95%, 85,7...99,9%). Trombotsüütide omaksvõtmine ilmnis mediaanväärtusega 9 päeva (vahemikus 1...16) pärast allo-HCT-d.

2-aastase üldise elulemuse määr oli 61,9% (usaldusintervall 95%, 51,1...72,7%). 2 aasta pärast oli mitteretsidiivse suremuse kumulatiivne esinemissagedus 11,3% (usaldusintervall 95%, 5,5...19,3%) ja retsidiivsus või progressioon pärast allo-HCT-d oli 43,8% (usaldusintervall 95%, 31,1...55,7%). Kaplan-Meieri DFS-i hinnang oli kahe aasta pärast 49,9% (usaldusintervall 95%, 32,6...72,7).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Uuritud on busulfaani farmakokineetikat. Biotransformatsiooni ja eritumise kohta esitatud informatsioon rajaneb suukaudselt manustataval busulfaanil.

### Farmakokineetika täiskasvanutel

#### Imendumine

Intravenoosse busulfaani farmakokineetikat uuriti 124 hinnatava patsiendi puhul pärast kokku 16 annuse 2-tunniseid intravenoosseid infusioone nelja päeva jooksul. Annuse kohene ja täielik kättesaadavus saavutatakse pärast busulfaani intravenooset infusiooni. Samasugust verepilti võis näha siis, kui võrreldi suukaudset ja intravenooset busulfaani (vastavalt 1 mg/kg ja 0,8 mg/kg) saavate täiskasvanud patsientide plasmakontsentratsioonidega. Rahvastiku farmakokineetilise analüüsi puhul, mida teostati 102 patsiendil, nähtus busulfaani suhtes madal patsientide vaheline (CV = 21%) ja -sisene (CV = 12%) variaablus.

#### Jaotumine

Jaotumise lõppkogus  $V_z$  oli vahemikus 0,62...0,85 l/kg.

Busulfaani kontsentratsioonid seljaajuvedelikus on võrreldavad kontsentratsioonidega plasmas, kuigi sellised kontsentratsioonid on tõenäoliselt antineoplastiliseks toimeks ebapiisavad.

Pöörduv seondumine plasmavalkudega oli ligikaudu 7%, kusjuures pöördumatu seondumine peamiselt albumiiniga oli ligikaudu 32%.

#### Biotransformatsioon

Busulfaani metabolism toimub peamiselt konjugatsioonis glutatiooniga (spontaanselt ja glutatioon-S-transferaasi vahendusel). Seejärel toimub glutatioonkonjugaadi edasine metabolism oksüdatsiooni teel maksas. Arvatakse, et mitte ükski metaboliitidest ei soodusta märkimisväärselt efektiivsust ega toksilisust.

#### Eritumine

Kogukliirens plasmas jääb vahemikku 2,25...2,74 ml/minutis/kg. Lõplik poolväärtusaeg on vahemikus 2,8...3,9 tundi.

Ligikaudu 30% manustatud annusest eritub uriini kaudu 48 tunni jooksul koos 1% busulfaaniga muutumatul kujul. Eritumine rooja kaudu on tühine. Pöördumatu seondumine valguga võib seletada mittetäielikku taastumist. Välistatud ei ole pikatoimeliste metaboliitide panus.

#### Lineaarsus

Annusega proportsionaalne ravimiga kokkupuute kasv ilmnis pärast intravenooset busulfaani kuni 1 mg/kg.

Võrreldes režiimiga, mille käigus manustatakse päevas neli annust, esineb ühe päevase annusega režiimi puhul järjestikuste manustamiste vahel kõrgem maksimaalne kontsentratsioon, ravimi akumulatsiooni ei esine ja toimub väljauhtmine (busulfaani kontsentratsioon ei satu ringlusse). Kirjanduse ülevaate alusel saab võrrelda PK-seeriaid, mis tehti kas samas uuringus või erinevates uuringutes ja näitasid muutumatuid annusest sõltumatuid PK-parameetreid, olenemata annusest või manustamisgraafikust. Võib eeldada, et busulfaani soovitatud intravenoosne annus, mis manustati kas ühe (3,2 mg/kg) või 4 infusioonina (0,8 mg/kg), tagas samaväärse sisalduse plasmas, mille erinevus nii patsientide vahel kui samal patsiendil oli sarnane. Selle tulemusel ei muudeta intravenoosse busulfaani AUC kontrollimist terapeutiliste akende piires ja kirjeldatud on kahe graafiku sarnane eesmärgipärane toime.

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Busulfaani käsitlev kirjandus viitab AUC terapeutilisele aknale vahemikus 900...1500 µmol/l.min ühe manustamise kohta (samaväärne päevase sisaldusega vahemikus 3600...6000 µmol/l.min). Kliinilistes katsetes intravenoosse busulfaaniga, mida manustati 0,80 mg/kg neli korda päevas), oli 90% patsientide AUC allpool AUC ülemist piiri (1500 µmol/l.min) ja vähemalt 80% jäi eesmärgiks seatud terapeutilisse aknasse (900...1500 µmol/l.min). Sarnase eesmärgi saavutab päevase sisaldusega 3600...6000 µmol/l.min pärast 3,2 mg/kg intravenoosse busulfaani ühekordset manustamist.

#### Patsientide erirühmad

##### *Maksa- või neerukahjustus*

Neeru talitlushäire mõju intravenoosse busulfaani toimele pole hinnatud. Maksa talitlushäire mõjusid intravenoosse busulfaani toimele pole hinnatud. Siiski võib sellel osal rahvastikust esineda suurem maksatoksikoosi oht.

Olemasolevatest andmetest intravenoosse busulfaani kohta ei ilmne vanuse mõju busulfaani kliirensile üle 60-aastaste patsientide puhul.

#### *Lapsed*

Lastel vanuses < 6 kuud kuni 17 aastat on täheldatud kliirensi pidevat varieerumist vahemikus 2,52 kuni 3,97 ml/minutis/kg kohta. Lõplik poolväärtusaeg oli vahemikus 2,24 kuni 2,5 tundi. Plasmakontsentratsioonide patsientidevaheline ja samal patsiendil varieerumine oli vastavalt vähem kui 20% ja 10%.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs viidi läbi 205 lapsest koosnevas kohordis, kus lapsed jagunesid adekvaatselt kehakaalu (3,5...62,5 kg), bioloogiliste ja haiguse (hea- ja pahaloomuline) omaduste põhjal, mistõttu oli kohort HPCT-d läbivate laste suure heterogeensuse suhtes väga esinduslik. See uuring näitas, et kehakaal oli peamine kovariaat, mis seletas busulfaani farmakokineetilist variatiivsust laste kehapiinna suurusel ja vanusel enam.

Lastele soovitatav annus, mis on toodud üksikasjalikult lõigus 4.2, võimaldas 70% kuni 90% vähemalt 9 kg kaaluvatel lastel saavutada terapeutiline kontsentratsioon (900...1500 µmol/l.min). Suuremat variatiivsust täheldati siiski alla 9 kg kaaluvate laste puhul, kellest 60% saavutasid terapeutilise kontsentratsiooni (900...1500 µmol/l.min). 40% alla 9 kg kaaluvatest lastest, kes jäid sihtvahemikust välja, jagunes UAC võrdselt sihtpiirist allapoole ja ülespoole jäänute vahel, nt 20% iga < 900 ja > 1500 µmol/l.min kohta vastavalt 1 mg/kg. Seda arvestades võib alla 9 kg kaaluvatel lastel parandada busulfaani toimet, kui jälgida busulfaani sisaldust plasmas (ravimi terapeutiline monitooring) annuse kohandamise eesmärgil, eriti väga väikeste laste ja vastsündinute puhul.

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

II faasi uuringutes kõikidel patsientidel saavutatud edukas siirdamine näitab AUC sihtvahemiku sobivust. VOD esinemine ei olnud seotud ülemäärase kontsentratsiooniga. Farmakokineetika ja farmakodünaamika vahelist suhet täheldati stomatiidi ja AUC vahel autoloogilistel patsientidel ning bilirubiini tõusu ja AUC vahel autoloogiliste ja allogeensete patsientide kombineeritud analüüsis.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Busulfaan on mutageenne ja klastogeneenne. Busulfaan oli mutageenne *Salmonella typhimurium*'i, *Drosophila melanogaster*'i ja odra puhul. Busulfaan stimuleeris kromosoomiaberratsioone *in vitro* (närilise ja inimrakk) ja *in vivo* (närilised ja inimesed). Suukaudset busulfaani saavate patsientide rakkudes on täheldatud mitmesuguseid kromosoomi aberratsioone.

Busulfaan kuulub nende ainete klassi, mis on toimemehhanismi alusel potentsiaalselt kantserogeensed. Inimuuringute andmete alusel on IARC klassifitseerinud busulfaani inimkantserogeeniks. Maailma Tervishoiuorganisatsioon on teinud järelduse, et busulfaani ja vähi vahel on põhjuslik seos. Loomkatsete andmed toetavad arvamust busulfaani kantserogeensuse kohta. Busulfaani intravenoosne manustamine hiirtele suurendas märgatavalt tüümuse ja munasarja kasvajate esinemissagedust.

Busulfaan on rottide, hiirte ja küülikute puhul teratogeneenne. Ala- ja väärarengute hulgas olid luu- ja lihaskonna olulised muutused, kehakaalu ja -suuruse kasv. Tiinete rottide puhul tekitas busulfaan steriilsust nii isastel kui emastel järglastel seoses suguvõimeliste rakkude puudumisega munandites ja munasarjades. Näriliste puhul tekitab busulfaan steriilsust. Busulfaan vähendas emastel rottidel ootsüüte ja stimuleeris isaste rottide ja hamstrite steriilsust.

DMA on rottide puhul teratogeneenne. Organogeneesi ajal manustatud DMA annused 400 mg/kg päevas põhjustasid olulisi arenguanomaaliaid. Väärarengute hulgas olid tõsised südame- ja/või suured veresoonkonnaanomaaliad: tavaline *truncus arteriosus* ja *ductus arteriosus*'e puudumine, kopsutüve ja –arterite ahenemine, südame intraventrikulaarsed defektid. Muude sagedaste anomaaliade hulgas on hundikurk, anasarka ning selgroo ja roiete skeletianomaaliad. DMA vähendab isas- ja emasnäriliste fertiilsust. Ühekordne nahaalune annus 2,2 g/kg kohta, mis manustati 4. tiinuspäeval, katkestas tiinuse 100% uuritud hamstritest. Rottide puhul põhjustas 9 päeva vältel rottidele manustatud DMA annus 450 mg/kg päevas inaktiivset spermatogeneesi.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Dimetüülatsaatamiid  
Makrogool 400

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Sobimatuse tõttu ei tohi busulfaani infusioonil kasutada polükarbonaati sisaldavaid komponente.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Viaalid  
2 aastat

Lahjendatud lahus



Pärast lahjendamist 5% glükoosi või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses on lahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust näidatud:

- 8 tundi (kaasa arvatud infusiooni aeg) pärast lahjendamist, säilitades temperatuuril  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
- 12 tundi pärast lahjendamist, säilitades temperatuuril  $2^{\circ}\text{C} \dots 8^{\circ}\text{C}$ , millele järgneb 3 tundi säilitamist temperatuuril  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  (kaasa arvatud infusiooni aeg).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim ära kasutada kohe pärast lahjendamist.

Kui seda ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja kasutamistingimused kasutaja vastutusel ja ei tohi tavaliselt ületada eespool mainitud aegasid, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis ( $2^{\circ}\text{C} \dots 8^{\circ}\text{C}$ ).

Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10 ml infusioonilahuse kontsentrati läbipaistvates värvitutes I tüüpi klaasist viaalides, millel on teflonkattega kummikork ja alumiiniumist *flip-off* kate. Iga viaal on kaetud vaakumkilega.

##### Pakendi suurus

1 pakend sisaldab 8 viaali (8 karpi, igas 1 viaal).

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

##### Busulfan Fresenius Kabi valmistamine

Tuleb järgida nõuetekohaseid vähivastaste ravimite käsitlemis- ja hävitamisprotseduure.

Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad aseptiliste tehnikate ranget järgimist, eelistatavalt vertikaalse laminaarse voolamise turvakatte kasutamist.

Nii nagu teistegi tsütotoksiliste ühendite puhul, tuleb Busulfan Fresenius Kabi lahuse käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik:

- Soovitatav on kasutada kaitseriietust ja kindaid.
- Kui kontsentrati või lahjendatud busulfaanilahus puutub kokku naha või limaskestadega, peske neid kohe hoolikalt veega.

##### Lahjendatava Busulfan Fresenius Kabi ja lahusti koguse arvutamine

Busulfan Fresenius Kabi tuleb enne kasutamist lahjendada kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega.

Lahusti koguseks peab olema 10-kordne kontsentrati kogus, mis kindlustab, et busulfaani lõppkontsentratsioon on ligikaudu 0,5 mg/ml. Näiteks:

Manustatava kontsentrati ja lahusti kogust tuleb arvutada järgmiselt: patsiendi tarvis, kellel kehakaal on Y kg:

- Busulfan Fresenius Kabi kogus:

Y (kg) x D (mg/kg)

\_\_\_\_\_ = A ml lahjendatavat kontsentrati

6 (mg/ml)

Y: patsiendi kehakaal kilogrammides

D: Busulfan Fresenius Kabi annus (vt lõik 4.2)

- Lahusti kogus:

$(A \text{ ml Busulfan Fresenius Kabi}'t) \times (10) = B \text{ ml lahustit}$

Lõpliku infusioonilahuse valmistamiseks tuleb (A) ml Busulfan Fresenius Kabi't lisada (B) ml lahustile (kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusele või 5% glükoosi süstelahusele).

#### Infusioonilahuse valmistamine

- Busulfan Fresenius Kabi peab ette valmistama meedik, kasutades steriilset ülekandetehnikat. Kasutades nõelaga varustatud süstalt, mis ei ole polükarbonaadist:

- väljaarvutatud kogus kontsentraati tuleb viaalist välja võtta.

- süstla sisu tuleb väljutada intravenoossesse kotti (või süstlasse), mis juba sisaldab valitud lahusti väljaarvutatud kogust. Busulfan Fresenius Kabi tuleb alati lisada lahustile, mitte lahustit kontsentraadile. Busulfan Fresenius Kabi't ei tohi panna intravenoossesse kotti, mis ei sisalda 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi süstelahust.

- Lahust tuleb segada põhjalikult, pöörates kotti mitu korda.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml infusioonilahust 0,5 mg busulfaani.

Lahjendatud Busulfan Fresenius Kabi lahus on selge värvitu lahus.

#### Kasutamisyjuhend

Enne ja pärast iga infusiooni loputage püsikateetrit ligikaudu 5 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega.

Infusioonitorustikku ei tohi loputada üle jäänud ravimiga, sest Busulfan Fresenius Kabi kiiret infusiooni ei ole uuritud ja ei soovitata.

Kogu ettenähtud busulfaani annus tuleb manustada kahe või kolme tunni jooksul, olenevalt ettevalmistavast režiimist.

Väikesi koguseid võib manustada 2 tunni jooksul elektrilisi süstlaid kasutades. Sellisel juhul tuleks kasutada minimaalse eeltäitmisruumiga infusioonikomplekte (st 0,3...0,6 ml), mis täidetakse eelnevalt ravimilahusega enne tegelikku infusiooni Busulfan Fresenius Kabi'ga ja loputatakse seejärel naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või glükoosi (5%) süstelahusega.

Busulfan Fresenius Kabi't ei tohi infundeerida koos teiste intravenoossete lahustega.

Busulfaani infusioonil ei tohi kasutada polükarbonaati sisaldavaid komponente.

Kasutada tohib ainult selget, ilma võõrosakesteta lahust.

Busulfaan on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele tsütotoksiliste ravimite kohta.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/951/001

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. september 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20 juuni 2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Saksamaa

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP, mis sisaldab 8 viaali**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
*busulfanum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml kontsentraati sisaldab 6 mg busulfaani ja annab pärast lahjendamist 0,5 mg/ml busulfaani.

**3. ABIAINED**

Abiained: dimetüülatssetamiid ja makrogool 400.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat

8 x 10 ml viaali

60 mg/viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Intravenoosne pärast lahjendamist

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/951/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC {number}  
SN {number}  
NN {number}

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP, mis sisaldab 1 viaali**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
*busulfanum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml kontsentraati sisaldab 6 mg busulfaani ja annab pärast lahjendamist 0,5 mg/ml busulfaani.

**3. ABIAINED**

Abiained: dimetüülatssetamiid ja makrogool 400.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat

Üks 10 ml viaal.

60 mg/viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Intravenoosne pärast lahjendamist.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/951/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

VIAAL

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml steriilne kontsentraat  
*busulfanum*  
i.v. pärast lahjendamist

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

60 mg/10 ml

**6. MUU**

Tsütotoksiline

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat busulfaan**

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Busulfan Fresenius Kabi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Busulfan Fresenius Kabi kasutamist
3. Kuidas Busulfan Fresenius Kabi't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Busulfan Fresenius Kabi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Busulfan Fresenius Kabi ja milleks seda kasutatakse**

Ravim sisaldab toimeainena busulfaani, mis kuulub alküülivateks preparaatideks kutsutavate ravimite rühma. Busulfan Fresenius Kabi hävitab enne siirdamist algse luuüdi.

Busulfan Fresenius Kabi't kasutatakse täiskasvanute, vastsündinute, laste ja noorukite puhul **siirdamiseelseks raviks.**

Täiskasvanutel kasutatakse Busulfan Fresenius Kabi't kombinatsioonis tsüklofosfamidi või fludarabiiniga.

Vastsündinutel, lastel ja noorukitel kasutatakse ravimit kombinatsioonis tsüklofosfamidi või melfalaaniga.

Te saate seda ettevalmistavat ravimit enne luuüdi või vereloome eellasrakkude siirdamist.

#### **2. Mida on vaja teada enne Busulfan Fresenius Kabi kasutamist**

##### **Busulfan Fresenius Kabi't ei tohi kasutada**

- kui te olete busulfaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te olete rase või arvate, et võite rase olla.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Busulfan Fresenius Kabi on tõhus tsütotoksiline ravim, mille tulemusel väheneb oluliselt vererakkude hulk. Soovitava annuse puhul on see soovitud toimeks. Seetõttu teostatakse hoolikat järelevalvet.

On võimalik, et Busulfan Fresenius Kabi kasutamine võib suurendada mõne teise pahaloomulise kasvaja tekkimise ohtu tulevikus. Informeerige oma arsti:

- kui teil on mõni maksa-, neeru-, südame- või kopsuhaigus,
- kui teil on esinenud krampe,
- kui te kasutate praegu muid ravimeid.

**Pärast vereloome tüvirakkude siirdamist, mille puhul on kasutatud antud ravimit kombinatsioonis teiste ravimitega, võivad tekkida väikestes veresoontes trombid.**

### **Muud ravimid ja Busulfan Fresenius Kabi**

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Busulfan Fresenius Kabi'l võib olla koostoime teiste ravimitega.

Erilist ettevaatust tuleb rakendada siis, kui te kasutate itrakonasooli ja metronidasooli (kasutatakse teatud infektsiooniliikidega) või ketobemidooni (kasutatakse valuvaigistina) või deferasiroksi (ravim, mida kasutatakse liigse rauasisalduse eemaldamiseks kehast), sest see võib suurendada kõrvaltoimeid.

72 tundi enne või Busulfan Fresenius Kabi manustamise ajal tuleb paratsetamooli kasutada ettevaatlikult.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Busulfan Fresenius Kabi kasutamist nõu oma arstiga. Naised ei tohi rasedad olla Busulfan Fresenius Kabi'ga ravimise ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi.

Enne ravi alustamist Busulfan Fresenius Kabi'ga peavad naised imetamise lõpetama.

Kui ükskõik kumb partneritest saab Busulfan Fresenius Kabi't, tuleb kasutada piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Pärast Busulfan Fresenius Kabi'ga ravimist ei pruugi teil enam olla võimalik rasestuda. Kui te siiski soovite saada lapsi, peaksite seda arutama oma arstiga enne ravi algust. Samuti võib Busulfan Fresenius Kabi kutsuda esile menopausi sümptomeid ja noorukiikka jõudmata tüdrukutel võib see takistada puberteedi algust.

Busulfan Fresenius Kabi'ga ravitud meestel ei soovitata sigitada last ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda.

## **3. Kuidas Busulfan Fresenius Kabi't kasutada**

### **Annus ja manustamine**

Busulfaani annus arvutatakse kehakaalu järgi.

#### Täiskasvanutel:

*Busulfan Fresenius Kabi kombineeritud kasutus tsüklofosfamiidiga:*

- Soovitatav Busulfan Fresenius Kabi annus on 0,8 mg/kg
- Iga infusioon kestab 2 tundi.
- Busulfaani manustatakse iga 6 tunni järel neljal järjestikusel päeval enne siirdamist.

*Busulfan Fresenius Kabi kombineeritud kasutus fludarabiiniga:*

- Soovitatav busulfaani annus on 3,2 mg/kg
- Iga infusioon kestab 3 tundi.
- Busulfaani manustatakse kahel või kolmel järjestikusel päeval enne siirdamist.

#### Vastsündinutel, lastel ja noorukitel (0...17 aastat):

Soovitatav Busulfan Fresenius Kabi annus kombineeritult tsüklofosfamidi või melfalaaniga põhineb kehakaalul ja on vahemikus 0,8...1,2 mg/kg.

### **Ravimid enne Busulfan Fresenius Kabi saamist:**

Enne Busulfan Fresenius Kabi saamist ravitakse teid

- krambivastaste ravimitega (fenütoiin või bensodiasepiinid), vältimaks krampe, ja
- antiemeetikutega, vältimaks oksendamist.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Busulfan Fresenius Kabi põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### **Raskekujulised kõrvaltoimed:**

Kõige tõsisemate Busulfan Fresenius Kabi'ga ravimise või siirdamisprotseduuri kõrvaltoimete hulgas võivad olla ringlevate vererakkude vähenemine (ravimi ettenähtud toime, et valmistada teid ette siirdamisinfusiooniks), infektsioon, maksahäired, sh maksaveeni blokeerimine, äratõukehaigus (transplantaat ründab teie keha) ja kopsukomplikatsioonid. Võtke ühendust otsekohe oma arstiga, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest. Teie arst jälgib regulaarselt teie verepilti ja maksaensüüme, et neid kõrvaltoimeid avastada ja ohjata.

##### **Täiendavad kõrvaltoimed:**

###### **Väga sage (võib esineda enam kui 1-l patsiendil 10-st):**

**Veri:** ringlevate (punaste ja valgete) vererakkude ja vereliistakute vähenemine. **Infektsioonid.** **Närvisüsteem:** unetus, ärevus, pearinglus ja depressioon. **Toitumine:** isutus, magneesiumi, kaltsiumi, kaaliumi, fosfaadi, albumiini vähenemine veres ja veresuhkru suurenemine. **Süda:** pulsisageduse tõus, vererõhu tõus või alanemine, vasodilatatsioon (veresoonte läbimõõdu suurenemine) ja trombid. **Hingamine:** hingeldus, eritis ninast (riniit), kurguvalu, kõha, luksumine, ninaverejooks, ebanormaalsed hingamishelid. **Seedetrakt:** iiveldus, suulimaskestapõletik, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõrvetised, pärakuvaevus, vesikõht. **Maks:** maksa suurenemine, kollatõbi, maksaveeni sulgumine. **Nahk:** lööve, sügelus, juuksekadu. **Lihased ja luud:** selja-, lihase- ja liigesevalu. **Neerud:** kreatiniinierituse suurenemine, ebamugavustunne urineerimisel, uriinikoguse vähenemine ja veri uriinis. **Üldine:** palavik, peavalu, nõrkus, külmatunne, valu, allergiline reaktsioon, turse, üldine valu või põletik süstimiskohas, valu rindkeres, limaskesta põletik. **Uuringud:** maksaensüümide taseme tõus ja kehakaalu suurenemine.

###### **Sage (võib esineda kuni 1-l patsiendil 10-st):**

**Närvisüsteem:** segasus, närvisüsteemi häired. **Toitumine:** madal naatriumitase veres. **Süda:** südamerütmi muutused ja kõrvalekalded, vedeliku kogunemine või põletik südame ümbruses, südame jõudluse vähenemine. **Hingamine:** kiirenenud hingamisrütm, hingamispuudulikkus, alveoolide verejooksud, astma, väikeste kopsuosade kollaps, vedeliku kogunemine kopsu ümber. **Seedetrakt:** söögitoru limaskestapõletik, sooleparalüüs, veriokse. **Nahk:** naha värvimuutus, nahapunetus, naha ketendus. **Neerud:** lämmastikuühendite koguse suurenemine vereringes, mõõdukas neerupuudulikkus, neeruhaigused.

###### **Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l patsiendil 100-st):**

**Närvisüsteem:** deliirium, närvilisus, hallutsinatsioonid, rahutus, ebanormaalne ajutegevus, ajuverejooks ja krambid. **Süda:** reiearteri tromb, lisa-südamelöögid, pulsisageduse vähenemine, difuusne vedelikuleke kapillaaridest (väikestest veresoontest). **Hingamine:** hapnikusisalduse vähenemine veres. **Seedetrakt:** kõhu- ja/või sooleverejooks.

##### **Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)**

Sugunäärmete düsfunktsioon

Silmaläätse häired, sealhulgas silmaläätse hägustumine (katarakt) ja hägune nägemine (sarvkesta õhenemine)

Menopausile omased sümptomid ja naiste viljatus.

Ajuabstsess, nahapõletik, üldine infektsioon.

Maksahaigused.

Laktaatdehüdrogenaasi tõus veres.

Kusihappe ja urea tõus veres.

Hammaste puudulik areng.

##### **Kõrvaltoimetest teatamine**



Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Busulfan Fresenius Kabi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „EXP“.

*Avamata viaalid:*

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

*Lahjendatud lahus:*

Pärast lahjendamist 5% glükoosi või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses on lahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust näidatud (kaasa arvatud infusiooni aeg) 8 tundi, säilitades temperatuuril 25°C ± 2°C või 12 tundi pärast lahjendamist, säilitades temperatuuril 2°C...8°C, millele järgneb 3 tundi säilitamist temperatuuril 25°C ± 2°C (kaasa arvatud infusiooni aeg). Mitte lasta külmuda.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Busulfan Fresenius Kabi sisaldab

- Toimeaine on busulfaan. Üks ml kontsentrati sisaldab 6 mg busulfaani (60 mg viaalis). Pärast lahjendamist: üks ml lahust sisaldab ligikaudu 0,5 mg busulfaani.
- Teised koostisosad on dimetüülasetamiid ja makrogool 400.

### Kuidas Busulfan Fresenius Kabi välja näeb ja pakendi sisu

Busulfan Fresenius Kabi koosneb infusioonilahuse kontsentradist. Lahjendatud Busulfan Fresenius Kabi on selge värvitu viskoosne lahus.

Busulfan Fresenius Kabi tarnitakse värvitutes klaasviaalides, iga viaal sisaldab 60 mg busulfaani. Iga viaal on kaetud vaakumkilega.

Iga viaal sisaldab 10 ml kontsentrati.

*Pakendi suurus*

1 pakend, milles on 8 viaali (8 karpi, igas üks viaal).

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.**

## **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

## VALMISTAMISJUHEND

### **Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat**

Busulfaan

Enne Busulfan Fresenius Kabi valmistamist ja manustamist lugege käesolevat juhendit.

#### **1. PAKENDAMINE**

Busulfan Fresenius Kabi tarnitakse selge värvitu viskoosse lahusega 10 ml läbipaistvates värvitutes I tüüpi klaasist viaalides. Seda ravimit peab enne manustamist lahjendama.

#### **2. SOOVITUS OHUTUKS KÄSITSEMISEKS**

Tuleb järgida nõuetekohaseid vähivastaste ravimite käsitlemis- ja hävitamisprotseduure.

Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad aseptiliste tehnikate ranget järgimist, eelistatavalt vertikaalse laminaarse voolamise turvakatte kasutamist.

Nii nagu teistegi tsütotoksiliste ühendite puhul, tuleb Busulfan Fresenius Kabi lahuse käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik:

- Soovitav on kasutada kaitseriietust ja kindaid.
- Kui kontsentraat või lahjendatud busulfaanilahus puutub kokku naha või limaskestadega, peske neid kohe hoolikalt veega.

#### Lahjendatava Busulfan Fresenius Kabi ja lahusti koguse arvutamine

Busulfan Fresenius Kabi tuleb enne kasutamist lahjendada kas 9 mg/ml naatriumkloriidi (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega.

Lahusti koguseks peab olema 10-kordne kontsentraadi kogus, mis kindlustab, et busulfaani lõppkontsentratsioon on ligikaudu 0,5 mg/ml.

Manustatava kontsentraadi ja lahusti kogust tuleb arvutada järgmiselt: patsiendi tarvis, kellel kehakaal on Y kg:

- Busulfan Fresenius Kabi kogus:

$$Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)} \\ \text{-----} = A \text{ ml lahjendatavat kontsentraati}$$

6 (mg/ml)

Y: patsiendi kehakaal kilogrammides

D: Busulfan Fresenius Kabi annus (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2)

- Lahusti kogus:

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

Lõpliku infusioonilahuse valmistamiseks tuleb (A) ml busulfaani lisada (B) ml lahustile (kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusele või 5% glükoosi süstelahusele).

#### Infusioonilahuse valmistamine

Busulfan Fresenius Kabi peab ette valmistama meedik, kasutades steriilset ülekandetechnikat.

- Kasutades nõelaga varustatud süstalt, mis ei ole polükarbonaadist:
  - väljaarvutatud kogus kontsentraati tuleb viaalist välja võtta.
  - süstla sisu tuleb väljutada intravenoossesse kotti (või süstlasse), mis juba sisaldab valitud lahusti väljaarvutatud kogust. Busulfan Fresenius Kabi tuleb alati lisada lahustile, mitte lahustit Busulfan Fresenius Kabi'le. Busulfan Fresenius Kabi't ei tohi panna intravenoossesse kotti, mis ei sisalda 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi süstelahust.
- Lahust tuleb segada põhjalikult, pöörates kotti mitu korda.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 0,5 mg busulfaani.

Lahjendatud Busulfan Fresenius Kabi on selge värvitu lahus.

#### Kasutamisingihend

Enne ja pärast iga infusiooni loputage püsikateetrit ligikaudu 5 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega.

Infusioonitorustikku ei tohi loputada üle jäänud ravimiga, sest Busulfan Fresenius Kabi kiiret infusiooni ei ole uuritud ja ei soovitata.

Kogu ettenähtud busulfaani annus tuleb manustada kahe või kolme tunni jooksul, olenevalt ettevalmistavast režiimist.

Väikesi koguseid võib manustada 2 tunni jooksul elektrilisi süstlaid kasutades. Sellisel juhul tuleks kasutada minimaalse eeltäitmisruumiga infusioonikomplekte (st 0,3...0,6 ml), mis täidetakse eelnevalt ravimilahusega enne tegelikku infusiooni alustamist Busulfan Fresenius Kabi'ga ja loputatakse seejärel naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või glükoosi (5%) süstelahusega.

Busulfan Fresenius Kabi't ei tohi infundeerida koos teiste intravenoossete lahustega.

Sobimatuse tõttu ei tohi busulfaani infusioonil kasutada polükarbonaati sisaldavaid komponente.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada tohib ainult selget, ilma võõrosakesteta lahust.

#### Säilitamistingimused

*Avamata viaalid:*

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

#### *Lahjendatud lahus:*

Pärast lahjendamist 5% glükoosi või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses on lahuse keemilist ja füüsilist stabiilsust näidatud (kaasa arvatud infusiooni aeg) 8 tundi, säilitades temperatuuril 25°C ± 2°C või 12 tundi pärast lahjendamist, säilitades temperatuuril 2°C...8°C, millele järgneb 3 tundi säilitamist temperatuuril 25°C ± 2°C (kaasa arvatud infusiooni aeg).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim ära kasutada kohe pärast lahjendamist.

Kui seda ei kasutata kohe, vastutab säilitusaja ja säilitustingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see aeg ei tohiks tavaliselt olla pikem kui eespool mainitud tingimused, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda.

### **3. NÕUETEKOHANE HÄVITAMISPROTSEDUUR**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele tsütotoksiliste ravimite kohta.