

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Busilvex 6 mg/ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Po rozriedení: 1 ml roztoku obsahuje 0.5 mg busulfánu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry, bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Busilvex v kombinácii s cyklofosfamidom (BuCy2) alebo melfalanom (BuMel) je indikovaný ako prípravná liečba pred konvenčnou transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek u detských pacientov.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Busilvex sa podáva pred hematopoetickou transplantáciou progenitorových buniek (HPCT).

#### Dávkovanie

#### Busilvex v kombinácii s cyklofosfamidom alebo melfalanom

#### Pre dospelých

Odporúčaná dávka a schéma podávania je:

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

#### Pediatrická populácia (0 až 17 rokov)

Odporúčaná dávka Busilvexu je nasledovná:

| <u>Skutočná telesná váha (v kg)</u> | <u>Dávka Busilvexu (mg/kg)</u> |
|-------------------------------------|--------------------------------|
| menej ako 9                         | 1,0                            |
| 9 až 16                             | 1,2                            |
| 16 až 23                            | 1,1                            |
| 23 až 34                            | 0,95                           |
| 34 kg a viac                        | 0,8                            |

S následným podaním:

- cyklofosfamidu (BuCy4) v 4 cykloch v dávke 50 mg/kg telesnej váhy alebo
  - jednorazovým podaním melfalanu v dávke 140 mg/m<sup>2</sup> (BuMel)
- so začiatkom podania minimálne 24 hodín po 16. dávke Busilvexu (pozri časť 4.5).

Busilvex sa podáva v dvojhodinovej infúzii každých 6 hodín počas štyroch po sebe nasledujúcich dní. Celkovo pacient dostane 16 dávok Busilvexu pred podaním cyklofosfamidu alebo melfalanu a pred transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek (HCPT).

#### *Starší pacienti*

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

#### Busilvex v kombinácii s fludarabínom (FB)

##### *Pre dospelých*

Odporúčaná dávka a schéma podávania je:

- fludarabín podávaný vo forme jednorazovej jednohodinovej infúzie denne v dávke 30 mg/m<sup>2</sup> počas 5 po sebe idúcich dní alebo 40 mg/m<sup>2</sup> počas 4 po sebe idúcich dní.
- Busilvex sa bude podávať v dávke 3,2 mg/kg vo forme jednorazovej trojhodinovej infúzie denne hneď po fludarabíne počas 2 alebo 3 po sebe idúcich dní.

#### *Pediatrická populácia (0 až 17 rokov)*

Bezpečnosť a účinnosť FB v pediatrickej populácii nebola stanovená.

#### *Starší pacienti*

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

#### Obézni pacienti

##### *Pre dospelých*

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

Ideálna telesná hmotnosť (ITH) sa počíta nasledovne:

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

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

Prispôsobená ideálna telesná hmotnosť (PITH) sa počíta nasledovne:

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

#### *V pediatrickej populácii*

Liek sa neodporúča u obéznych detí a dospievajúcich s indexom telesnej hmotnosti

Hmotnosť (kg)/(m<sup>2</sup>) > 30 kg/m<sup>2</sup> dovedy, kým nebudú k dispozícii ďalšie údaje.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Busilvex rovnako ako busulfán sa neskúmali u pacientov s poruchou funkcie pečene. Odporúča sa opatrnosť, hlavne u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

#### Spôsob podania

##### Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Busilvex musí byť pred podávaním zriedený. Výsledná koncentrácia rozpusteného prípravku sa musí blížiť hodnote 0,5 mg/ml busulfánu. Busilvex sa podáva vnútrožilovou infúziou cez centrálny žilový katéter.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Busilvex sa nesmie podávať rýchlo vnútrožilne, ako bolus alebo periférna injekcia.

U všetkých pacientov musí predchádzať liečeniu Busilvexom liečenie s antikonvulzívami, aby sa predchádzalo záchvatom kŕčov, ktoré sa vyskytujú po vysokých dávkach busulfánu.

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

Štúdie uvádzajú, že všetkým pacientom bolo podávané antikonvulzívom fenytoín.

V štúdiách s dospelými a pediatrickými pacientmi užívali pacienti buď fenytoín alebo benzodiazepíny ako profylaktickú liečbu záchvatov (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pred prvou dávkou Busilvexu sa majú podať antiepileptiká a počas liečby sa majú ďalej podávať podľa pevnej schémy v súlade s miestnou praxou.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťarchavosť (pozri časť 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Následkom liečby Busilvexom pri odporúčanej dávke a dávkovaní je výrazná myelosupresia, ktorá sa vyskytuje u všetkých pacientov. Môže sa vyskytnúť granulocytopenia, trombocytopenia, anémia alebo ich rôzne kombinácie. Pri liečbe sú z tohto dôvodu nutné pravidelné kontroly krvného obrazu až do dosiahnutia normálnych hodnôt.

Na prevenciu a liečbu počas neutropenického obdobia sa musí zväziť profylaktická alebo empirická aplikácia antiinfekčnej terapie (proti baktériám, plesniam, vírusom). Musí sa taktiež počítať s aplikáciou erytrocytov a trombocytov, rovnako ako aj s aplikáciou rastových faktorov ako je faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF).

**Dospelí pacienti:** Absolútna hodnota neutrofilov  $<0,5 \times 10^9/l$  sa vyskytla v priemere 4 dni po transplantácii u 100% pacientov a obnovila sa v priemere na 10. a 13. deň po autológovej alebo alogénnej transplantácii v uvedenom poradí (priemerné neutropenické obdobie jednotlivo 6 a 9 dní). Trombocytopenia ( $<25 \times 10^9/l$  alebo vyžadujúca transfúziu krvných doštičiek) sa vyskytla v priemere medzi 5. a 6. dňom u 98% pacientov.

Anémia (hemoglobín  $<8,0$  g/dl) sa vyskytla u 69% pacientov.

**Deti a dospievajúci:** Absolútna hodnota neutrofilov menšia než  $0,5 \times 10^9/l$  sa v priemere 3 dni po transplantácii objavila u 100 % pacientov a obnovila sa v priemere 5 dní po transplantácii vlastného a 18,5 dní po transplantácii cudzieho tkaniva.

Trombocytopenia (množstvo trombocytov menšie než  $25 \times 10^9/l$  alebo vyžadujúca si transfúziu trombocytov) sa objavila u 100% detských pacientov po transplantácii. Anémia (hemoglobín  $< 8,0$  g/dl) sa vyskytla u 100% detských pacientov.

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

Fanconi anemické bunky sú precitlivené na alkylizujúce činitele, ktoré navodzujú premostenie inter- a intravazieb v DNA. S užívaním busulfánu ako lieku, ktorý pripravuje deti s Fanconiho anémiou na HSC transplantáciu sú obmedzené klinické skúsenosti. Z tohto dôvodu by sa mal Busilvex používať u týchto pacientov s opatrnosťou.

#### Porucha funkcie pečene

Pôsobenie Busilvexu ako aj busulfánu sa nesledovalo u pacientov s poškodením pečene. Keďže busulfán sa z väčšej časti metabolizuje cez pečeň, má sa postupovať opatrne pri používaní Busilvexu u pacientov s existujúcim poškodením funkcie pečene a hlavne u tých, ktorí majú závažné poškodenie pečene. U týchto sa odporúča pravidelné monitorovanie krvných transamináz, alkalických fosfátov a bilirubínu počas 28 dní po transplantácii pre včasné zistenie známok hepatotoxicity.

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

Treba zachovať opatrnosť pri použití paracetamolu pred (menej ako 72 hodín) alebo súčasne s Busilvexom kvôli možnému zníženiu metabolizmu busulfánu (pozri časť 4.5).

U žiadneho z liečených pacientov v klinických štúdiách sa nediagnostikovala srdcová tamponáda alebo iná špecifická srdcová patológia vzťahujúca sa k Busilvexu. Avšak srdcová funkcia sa musí pravidelne monitorovať u pacientov, ktorí dostávajú Busilvex (pozri časť 4.8).

Výskyt syndrómu akútnych respiračných porúch s následným zlyhaním dýchania spojeným s intersticiálnou pľúcnou fibrózou bol zaznamenaný v štúdiách Busilvexu u jedného pacienta, ktorý zomrel, hoci žiadna jasná etiológia nebola identifikovaná. Okrem toho, busulfán môže vyvolať pľúcnu toxicitu, ktorá môže byť súčasťou účinkov vytvorených inými cytotoxickými prvkami. Preto by sa mala venovať pozornosť akémukoľvek pľúcnemu problému u pacientov s mediastinálnym alebo pľúcny ožarovaním v anamnéze (pozri časť 4.8).

Počas terapie pomocou Busilvexu, sa musí pravidelne monitorovať aj funkcia obličiek (pozri časť 4.8).

Pri liečbe veľkými dávkami busulfánu boli zaznamenané epileptické záchvaty. Pri podaní odporúčanej dávky Busilvexu pacientom s epileptickými záchvatmi v anamnéze sa má týmto pacientom venovať osobitná pozornosť. Týmto pacientom treba aplikovať adekvátnu antikonvulzívnu prevenciu. V štúdiách s dospelými a pediatrickými pacientmi boli údaje s Busilvexom získané pri súbežnom použití buď fenytoínu alebo benzodiazepínov na profylaxiu záchvatov. Účinok týchto antikonvulzívnych látok na farmakokinetiku busulfánu sa skúmal v štúdií fázy II (pozri časť 4.5).

Pacientovi by sa malo vysvetliť zvýšené riziko sekundárnej malignity. Na základe ľudských údajov bol busulfán klasifikovaný Medzinárodnou Agentúrou pre Výskum Rakoviny (IARC) ako ľudský karcinogén. Svetová zdravotnícka organizácia usúdila, že existuje príčinný vzťah medzi vystavením busulfánu a rakovinou. U pacientov s leukémiou ošetrovaných busulfanom sa rozvinuli mnohé rozdielne cytologické abnormalnosti aj niektoré karcinómy. Busulfán sa považuje za leukemogénny.

#### Fertilita

Busulfán môže narušiť plodnosť. Preto sa mužom, ktorí sú liečení Busilvexom, odporúča nepočat dieťa počas 6 mesiacov po liečení a vyhľadať radu o kryokonzervácii spermy pred liečbou kvôli možnosti ireverzibilnej neplodnosti spôsobenej terapiou Busilvexom. U premenopauzálnych pacientok

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

Prípady trombotickej mikroangiopatie po transplantácii hematopoetických buniek (HCT), vrátane fatálnych prípadov, sa zaznamenali pri prípravných režimoch s vysokými dávkami, v ktorých bol busulfán podávaný v kombinácii s inou prípravnou liečbou.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Nebola vykonaná žiadna špecifická klinická skúška pre posúdenie interakcie liečiv medzi intravenóznym busulfánom a itrakonazolom alebo metronidazolom. Podľa publikovaných štúdií, ktoré sa týkajú dospelých pacientov, môže podávanie itrakonazolu pacientom dostávajúcim vysoké dávky busulfánu spôsobiť znížený klírens busulfánu. Sú tiež publikované hlásenia prípadov zvýšených plazmatických hladín busulfánu po podaní metronidazolu. Pacientov, ktorí sú súbežne liečení busulfánom a itrakonazolom alebo metronidazolom, je potrebné starostlivo sledovať kvôli príznakom toxicity spôsobenej busulfánom.

Pri podávaní busulfánu v kombinácii s flukonazolom (antimykotické liečivo) sa nepozorovali žiadne interakcie.

V literatúre sa uvádza, že u dospelých pacientov môže byť ketobemidon (analgetikum) spojený s vysokými koncentráciami busulfánu v plazme. Preto sa odporúča špeciálna starostlivosť pri kombinácii týchto dvoch zlúčenín.

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

Neexistuje žiadna spoločná metabolická cesta medzi busulfánom a fludarabínom.

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

Pri liečbe detí a dospievajúcich kombináciou BuMel sa popisuje, že podanie melfalanu v intervale kratšom než 24 hodín od poslednej perorálnej dávky busulfánu, môže ovplyvniť výskyt toxických príznakov.

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

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

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

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

Žiadna interakcia nebola hlásená ani pri kombinácii busulfánu s 5 – HT<sub>3</sub> antiemetikom ako napríklad ondansetron alebo granisetron.

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

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

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

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití busulfánu alebo DMA u gravidných žien. Bolo oznámených niekoľko prípadov vrodenných abnormalít u pacientok liečených malými dávkami busulfánu, ktoré nemuseli nevyhnutne súvisieť s liečivom. Expozícia v treťom trimestri ťarchavosti môže byť spojená s poškodeným intrauterinným rastom plodu.

Ženy vo fertilnom veku

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

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa busulfán a DMA vylučujú do ľudského mlieka. Z dôvodu možnosti vzniku nádorov po liečbe busulfánom dokázanej v ľudských a zvieracích štúdiách, dojčenie sa musí ukončiť počas liečby busulfánom.

##### Fertilita

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

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Netýka sa.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn profilu bezpečnosti

##### Busilvex v kombinácii s cyklofosfamidom alebo melfalanom

*U dospelých:*

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

*Poruchy krvi a lymfatického systému:*

Myelosupresia a imunosupresia sú želané terapeutické účinky liečby transplantáciou buniek. Preto sa u všetkých pacientov vyskytla ťažká cytopénia: leukopénia 96%, trombocytopénia 94% a anémia 88%. Priemerný čas vzniku neutropénie bol 4 dni pre autológových a alogénnych pacientov.

#### *Poruchy imunitného systému:*

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

#### *Infekcie a nákazy:*

39% pacientov (40/103) zažilo jednu alebo viac infekčných epizód, z ktorých 83% (33/40) boli hodnotené ako mierne alebo nevýrazné. U 1% mal zápal pľúc fatálny priebeh (1/103) a život ohrozujúci bol u 3% pacientov. Iné infekcie boli považované za vážne u 3% pacientov. Horúčka bola ohlásená u 87% pacientov a hodnotená ako mierna/stredná u 84% a vážna u 3%. U 47% pacientov sa objavila zimnica, hodnotená ako mierna alebo stredná u 46% a vážna u 1%.

#### *Poruchy pečene a žľazových ciest:*

15% závažných nežiaducich účinkov sa týkalo pečenej toxicity. Venookluzívna choroba pečene (HVD) je uznanou potenciálnou komplikáciou udržiavacej post-transplantačnej terapie. Šesť zo 103 pacientov (6%) zažilo HVD. HVD sa vyskytlo u: 8,2% (5/61) alogénnych pacientov (smrteľné u 2 pacientov) a 2,5% (1/42) autológových pacientov. Zvýšený bilirubín (n=3) a zvýšené AST (n=1) boli tiež zaznamenané. U dvoch z vyššie spomenutých 4 pacientov s kritickým poškodením pečene sa diagnostikovala HVD.

#### *Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:*

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

#### *Pediatrická populácia*

Informácie o nežiaducich účinkoch pochádzajú z klinickej štúdie, ktorá bola vykonaná u detských pacientov (n=55). Závažné toxické príznaky, ktoré sa týkali pečene a dýchacieho systému boli považované za očakávané účinky farmakologickej liečby i transplantácie.

#### *Poruchy imunitného systému:*

Údaje o výskytu sa akútnej rejekcie štepú hostiteľom (a-GVHD) boli zozbierané od detských pacientov, u ktorých bola prevezená alogénna transplantácia (n=28). Spolu u 14 pacientov (50%) sa prejavila akútna príhoda (a-GVHD). Frekvencia výskytu (a-GVHD) akútnej rejekcie štepú hostiteľom I. a II. stupňa sa objavila u 46,4% (13/28), zatiaľ čo III. a IV. stupňa u 3,6% (1/28). Chronická rejekcia štepú hostiteľom GVHD (c-GVHD) bola hlásená len v prípade, že bolo príčinou smrti: 1 pacient zomrel 13 mesiacov po transplantácii.

#### *Infekcie a nákazy:*

Infekcia (dokumentovaná a nedokumentovaná febrilná neutropénia) sa objavila u 89% detských pacientov (49/55). U 76% pacientov bola hlásená mierna/stredne závažná horúčka.

#### *Poruchy pečene a žľazových ciest:*

U 24% pacientov sa objavila zvýšená hladina transamináz (stupeň 3). Venookluzívna choroba (VOD) bola hlásená u 15% (4/27) pacientov, u ktorých bola vykonaná alogénna transplantácia. Prípady VOD neboli fatálne ani závažné a stav všetkých pacientov sa upravil.

#### *Busilvex v kombinácii s fludarabínom (FB)*

##### *U dospelých*

Bezpečnosť Busilvexu v kombinácii s fludarabínom (FB) sa skúmala prostredníctvom posúdenia nežiaducich udalostí hlásených v publikovaných údajoch z klinických skúšaní v režime RIC. V týchto štúdiách celkovo 1 574 pacientov dostávalo FB vo forme prípravného režimu so zníženou intenzitou (RIC) pred transplantáciou hematopoetických progenitorových buniek.



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

#### *Infekcie a nákazy:*

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

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

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu:*

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

#### *Poruchy obličiek a močových ciest:*

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

#### *Poruchy pečene a žľazových ciest:*

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

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

#### Tabuľkové súhrny nežiaducich reakcií

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

#### Busilvex v kombinácii s cyklofosfamidom a melfalánom

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

| Trieda orgánových systémov          | Veľmi časté                                                                         | Časté | Menej časté | Neznáme          |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|------------------|
| Infekcie a nákazy                   | Rinitída<br>Faryngitída                                                             |       |             |                  |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Neutropénia<br>Trombocytopénia<br>Horúčkovitá neutropénia<br>Anémia<br>Pancytopénia |       |             |                  |
| Poruchy imunitného systému          | Alergická reakcia                                                                   |       |             |                  |
| Poruchy endokrinného systému        |                                                                                     |       |             | Hypogonadizmus** |

|                                                 |                                                                                                                               |                                                                                                          |                                                            |                                                       |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Poruchy metabolizmu a výživy                    | Anorexia<br>Hyperglykémia<br>Hypokalcémia<br>Hypokaliémia<br>Hypomagneziémia<br>Hypofosfatémia                                | Hyponatriémia                                                                                            |                                                            |                                                       |
| Psychické poruchy                               | Anxieta<br>Depresia<br>Nespavosť                                                                                              | Zmätenosť                                                                                                | Delírium<br>Nervozita<br>Halucinácie<br>Agitácia           |                                                       |
| Poruchy nervového systému                       | Bolesť hlavy<br>Závraty                                                                                                       |                                                                                                          | Záchvat<br>Encefalopatia<br>Krvácanie do mozgu             |                                                       |
| Poruchy oka                                     |                                                                                                                               |                                                                                                          |                                                            | Katarakta<br>Stenčenie rohovky<br>Poruchy šošoviek*** |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti               | Tachykardia                                                                                                                   | Arytmia<br>Atriálna fibrilácia<br>Kardiomegália<br>Perikardiálny výpotok<br>Perikarditída                | Komorové extrasystoly<br>Bradykardia                       |                                                       |
| Poruchy ciev                                    | Hypertenzia<br>Hypotenzia<br>Trombóza<br>Vazolidatácia                                                                        |                                                                                                          | Trombóza femorálnej artérie<br>Syndróm presakovania vlások |                                                       |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Dýchavičnosť<br>Epistaxa<br>Kašeľ<br>Čkanie                                                                                   | Hyperventilácia<br>Zlyhanie dýchania<br>Alveolárne krvácanie<br>Astma<br>Atelektáza<br>Pleurálny výpotok | Hypoxia                                                    | Intersticiálne ochorenie pľúc **                      |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu             | Stomatitída<br>Hnačka<br>Bolesti brucha<br>Nevolnosť<br>Vracanie<br>Dyspepsia<br>Ascites<br>Zápcha<br>Mierna bolesť konečníka | Hemateméza<br>Ileus<br>Ezofagitída                                                                       | Gastrointestinálne krvácanie                               | Hypoplázia zubov**                                    |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                 | Hepatomegália<br>Ikterus                                                                                                      | Venooklúzívne ochorenie pečene*                                                                          |                                                            |                                                       |
| Poruchy kože                                    | Vyrážky                                                                                                                       | Deskvamácia                                                                                              |                                                            |                                                       |

|                                                            |                                                                                                                                                                                          |                                                            |  |                                              |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------|
| a podkožného tkaniva                                       | Svrbenie<br>Vypadávanie vlasov                                                                                                                                                           | Erytém<br>Poruchy pigmentácie                              |  |                                              |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Bolesti svalov<br>Bolesti chrbta<br>Bolest' kĺbov                                                                                                                                        |                                                            |  |                                              |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          | Dyzúria<br>Oligúria                                                                                                                                                                      | Hematúria<br>Mierna nedostatčnosť obličiek                 |  |                                              |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov                   |                                                                                                                                                                                          |                                                            |  | Predčasná menopauza<br>Zlyhanie vaječníkov** |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 | Telesná slabosť<br>Zimnica<br>Horúčka<br>Bolesť v oblasti hrudníka<br>Edém<br>Celkový edém<br>Bolesť<br>Bolesť alebo zápal v mieste vpichu<br>Mukozitída                                 |                                                            |  |                                              |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia                           | Zvýšenie transamináz<br>Hyperbilirubinémia<br>Zvýšenie GGT<br>Zvýšenie alkalickéj fosfatázy<br>Zvýšenie telesnej hmotnosti<br>Abnormálne zvuky pri dýchaní<br>Zvýšené hladiny kreatinínu | Zvýšené hladiny krvnej močoviny<br>Znížená ejekčná frakcia |  |                                              |

\* Venookluzívne ochorenie pečene je častejšie u detí a dospievajúcich.

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

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

#### Busilvex v kombinácii s fludarabínom (FB)

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

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

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

\* hlásené pri skúsenostiach po uvedení lieku na trh

\*\* vrátane hemoragickej cystitídy vyvolanej vírusovou infekciou

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

### 4.9 Predávkovanie

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

Neexistuje žiadne iné známe antidotum voči Busilvexu ako hematopoetická progenitorná transplantácia buniek. V absencii hematopoetickej progenitornej transplantácii buniek odporúčaná dávka Busilvexu by znamenala predávkovanie busulfánom. Hodnoty krvného obrazu sa musia podrobne monitorovať a súčasne aplikovať prípravné opatrenia podľa lekárskej indikácie. Existujú dve správy o tom, že busulfán je dialyzovateľný, a preto by sa dialýza mala zvážiť v prípade predávkovania. Keďže busulfán je metabolizovaný cez konjugáciu s glutatiónom, malo by sa zvážiť aj použitie glutatiónu.

Musí sa vziať do úvahy, že predávkovanie Busilvexom tiež spôsobí zvýšenie expozície DMA. U ľudí boli základnými toxickými účinkami hepatotoxicita a ovplyvnenie centrálného nervového systému (CNS). Zmeny v CNS predchádzajú ktorýmkoľvek zo závažnejších vedľajších účinkov. Nie je známe žiadne antidotum pre predávkovanie DMA. V prípade predávkovania, liečba by zahŕňala všeobecnú prípravnú starostlivosť.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Alkylsulfonáty, ATC kód: L01AB01.

### Mechanizmus účinku

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

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Busilvex v kombinácii s cyklofosfamidom

##### *U dospelých*

Dokumentácia o bezpečnosti a účinnosti Busilvexu v kombinácii s cyklofosfamidom v BuCy2 terapii, pred konvenčnou alogénnou a/alebo autológovou HPCT pochádza z dvoch klinických štúdií (OMC-BUS-4 a OMC-BUS-3).

Prebehli 2 postupné, jednoskupinové, otvorené a nekontrolované štúdie fázy II u pacientov s hematologickým ochorením, u väčšiny ktorých bolo ochorenie v pokročilom štádiu.

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

Pacienti dostali busulfán v dávke 0,8 mg/kg každých 6 hodín v infúzii v celkovom objeme 16 dávok s následnou aplikáciou cyklofosfamidu v dávke 60 mg/kg raz denne, po dobu dvoch dní (BuCy2). Primárne parametre účinnosti v týchto štúdiách boli myeloablácia, engraftácia, opätovné zhoršenie zdravotného stavu a prežitie.

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

U všetkých pacientov bola zaznamenaná ťažká myelosupresia. Čas na dosiahnutie Absolútneho Počtu Neutrofilov (ANC) väčšieho ako  $0.5 \times 10^9/l$  bol 13 dní (rozsah 9-29 dní) u pacientov s cudzím transplantátom (OMC-BUS 4), a 10 dní (rozsah 8-19 dní) u pacientov s vlastným transplantátom (OMC-BUS 3). Všetci hodnotení pacienti mali štep. Nedošlo k primárnemu ani sekundárnemu odmietnutiu štepu. U pacientov s cudzím transplantátom bola za viac ako 100 dní po transplantácii celková mortalita 13% (8/61) a mortalita súvisiaca s vlastnou chorobou 10%(6/61). V priebehu tejto doby nedošlo k žiadnemu úmrtiu u príjemcov vlastných transplantátov.

##### *Pediatrická populácia*

Dokumentácia o bezpečnosti a účinnosti Busilvexu v kombinácii s cyklofosfamidom v liečbe BuCy4 alebo v kombinácii s melfalanom v liečbe BuMel pred konvenčnou alogénnou a/alebo autológovou HPCT pochádza z klinickej štúdie F60002 IN 101 G0. Pacientom boli podávané dávky podľa tabuľky uvedenej v časti 4.2.

U všetkých pacientov sa prejavila ťažká myelosupresia. Doba potrebná na dosiahnutie Absolútneho Počtu Neutrofilov (ANC), ktorý musí byť väčší než  $0,5 \times 10^9/l$ , bola 21 dní ( v rozsahu 12 – 47 dní ) u pacientov s cudzím transplantátom. U pacientov s vlastným transplantátom sa táto doba pohybovala okolo 11 dní ( v rozsahu 10 – 15 dní ). Všetky deti mali štep. Nedošlo k primárnemu ani sekundárnemu odmietnutiu štepu. U 93% pacientov, ktorí podstúpili alogénnu transplantáciu, bol hlásený plný chimérizmus. V priebehu prvých 100 dní po transplantácii a do jedného roku po transplantácii nedošlo k žiadnemu úmrtiu súvisiacemu s vlastnou chorobou.

#### Busilvex v kombinácii s fludarabínom (FB)

##### *U dospelých*

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Busilvexu bola preskúmaná. Uvedená informácia o biotransformácii a eliminácii je založená na orálnom použití busulfánu.

### Farmakokinetika u dospelých

#### Absorpcia

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

#### Distribúcia

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

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

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

#### Biotransformácia

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

#### Eliminácia

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

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

#### Linearita

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

V porovnaní s režimom podávania štyrikrát denne, režim podávania jedenkrát denne je charakteristický vyššou maximálnou koncentráciou, nedochádza pri ňom k akumulácii lieku a má dlhšie obdobie na vyplavenie lieku z tela (bez cirkulujúcej koncentrácie busulfánu) medzi podaniami idúcimi po sebe. Posúdenie literatúry umožňuje porovnať série FK vykonané buď v rámci tej istej štúdie, alebo medzi štúdiami a preukázať nezmenené FK parametre, ktoré nie sú závislé od dávky, bez ohľadu na dávkovanie alebo režim podávania. Zdá sa, že odporúčaná intravenózna dávka busulfánu podávaná buď vo forme jednorazovej infúzie (3,2 mg/kg), alebo rozdelená do 4 infúzií (0,8 mg/kg) poskytla ekvivalentnú plazmatickú expozíciu počas dňa s podobnou inter- a intraindividuálnou variabilitou u pacientov. V dôsledku toho regulácia AUC intravenózneho busulfánu v rámci terapeutických okien nie je zmenená a medzi dvoma režimami sa preukázal podobný cieľový výkon.

#### Farmakokinetické/farmakodynamické vzťahy

Literatúra o busulfáne poukazuje na terapeutické okno AUC v rozmedzí 900 až 1500  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$  na jedno podanie (čo zodpovedá dennej expozícii v rozmedzí 3 600 až 6 000  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$ ). Počas klinických skúšaní s intravenóznym busulfánom podávaným v dávke 0,80 mg/kg štyrikrát denne bola u 90 % pacientov AUC pod horným limitom AUC (1500  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$ ) a najmenej 80 % bolo v cieľovom terapeutickom rozsahu (900-1500  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$ ). Podobná cieľová miera sa dosiahla v rámci dennej expozície 3 600 – 6 000  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$  po podaní intravenózneho busulfánu v dávke 3,2 mg/kg jedenkrát denne.

#### Osobitné populácie

##### *Porucha funkcie pečene alebo obličiek*

Účinky obličkovej dysfunkcie na farmakokinetiku intravenózneho busulfánu neboli hodnotené.

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

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

#### Pediatrická populácia

U pacientov vo veku od 6 mesiacov do 17 rokov zaznamenaná premenlivosť plazmatickej klirens v rozsahu od 2,52 do 3,97 ml/kg/min. Terminálny polčas je v rozsahu 2,24 až 2,5 hodín.

Interindividuálna a intraindividuálna variabilita plazmatickej koncentrácie bola jednotlivo nižšia než 20% a 10%.

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

Odporúčané dávkovanie u detí podrobne popísané v časti 4.2 umožnilo viac ako 70 % až 90 % detí s hmotnosťou  $\geq 9$  kg dosiahnuť terapeutické okno (900-1 500  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$ ). Vyššia variabilita sa však pozorovala u detí s hmotnosťou  $< 9$  kg, čo vedie u 60 % detí k dosiahnutiu terapeutického okna (900-1 500  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minúta}$ ). U 40 % detí s hmotnosťou  $< 9$  kg mimo cieľových hladín bola AUC rovnomerne distribuovaná buď pod alebo nad cieľové hraničné hodnoty; t.j. 20 %  $< 900$  a  $> 1500$   $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$  po 1 mg/kg. V dôsledku toho u detí s hmotnosťou  $< 9$  kg môže sledovanie plazmatických koncentrácií busulfánu (terapeutické sledovanie liečiva) pre úpravu dávky zlepšiť cieľovú hladinu busulfánu, hlavne u veľmi malých detí a novorodencov.

#### Farmakokinetické/farmakodynamické vzťahy

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



### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Dimetylacetamid  
Makrogol 400

### 6.2 Inkompatibility

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

Z dôvodu inkompatibility nepoužívajte s Busilvexom žiadne infúzne komponenty obsahujúce polykarbonát.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Injekčné liekovky: 3 roky

Zriedený roztok:

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

- 8 hodín (vrátane času podávania infúzie) uchovávaného roztoku pri teplote 20°C ± 5°C

- 12 hodín po zriedení uchovávaného roztoku pri teplote 2°C až 8°C s následným uchovávaním 3 hodiny pri teplote 20°C ± 5°C (vrátane času podávania infúzie).

Z mikrobiologického hľadiska by sa liek mal použiť okamžite po zriedení. Ak sa okamžite nepoužije, za čas uskladnenia a podmienky uchovávania predchádzajúce použitiu zodpovedá používateľ a normálne by nemali byť dlhšie ako vyššie uvedené podmienky, keď sa riedenie uskutočnilo v kontrolovaných a platných aseptických podmienkach.

#### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Nezmrazujte zriedený roztok.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

#### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentráту pre infúzny roztok v priehľadných sklenených liekovkách (typ I) s butylovým gumovým uzáverom a purpurovým hliníkovým krytom „flip-off“. Multibalenie obsahujúce 8 (2 balenia po 4) injekčných liekoviek.

#### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

##### Príprava Busilvexu

Postupy na správne zaobchádzanie s protikarcinogennými liekmi a ich likvidáciu musia byť dodržané.

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

Tak ako u iných cytotoxických látok, pri použití a príprave roztoku Busilvexu musia byť dodržané prísne bezpečnostné podmienky:

- Odporúča sa použitie rukavíc a ochranného odevu.
- Ak sa Busilvex alebo riedený Busilvex dostane do styku s pokožkou, alebo sliznicou, umyte ich dôkladne okamžite prúdom vody.

##### Počítanie množstva Busilvexu na zriedenie infúzneho rozpúšťadla

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

Množstvo rozpúšťadla musí byť 10-násobok objemu Busilvexu, aby sa zabezpečilo, že konečná koncentrácia busulfánu zostane približne 0,5 mg/ml. Príklad:

Množstvo Busilvexu a rozpúšťadla bolo vypočítané nasledovne:  
pre pacienta s váhou Y kg:

- Množstvo Busilvexu:

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

Y: hmotnosť pacienta v kg

D: dávka Busilvexu (pozri časť 4.2)

- Množstvo riediaceho roztoku:

$(A \text{ ml Busilvexu}) \times (10) = B \text{ ml infúzneho riediaceho roztoku.}$

Na prípravu konečného roztoku pre infúziu, pridajte (A) ml Busilvexu na (B) ml riediaceho roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) alebo 5% glukóza)

#### Príprava roztoku pre infúziu

- Busilvex musí pripravovať odborný zdravotnícky pracovník v sterilných podmienkach. Pomocou nepolykarbonátových striekačiek s ihlou:
  - vypočítaný objem Busilvexu sa musí natiahnuť z injekčnej liekovky.
  - obsah injekčnej striekačky sa musí vyprázdniť do infúzneho vaku (alebo injekčnej striekačky), ktoré už obsahujú vypočítané množstvo vybraného infúzneho roztoku. Busilvex sa musí vždy pridať do rozpúšťadla, nie rozpúšťadlo do Busilvexu. Busilvex sa nesmie dať do infúzneho vaku, ktorý neobsahuje roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo 5% glukózu.
- Zriedený roztok sa musí zmiešať poriadne niekoľkonásobným obrátením

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

Zriedený Busilvex je číry, bezfarebný roztok.

#### Inštrukcie pre používanie

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

Zvyšky lieku v infúznej súprave sa nesmú vypláchnuť, rýchla infúzia Busilvexu nebola testovaná a nie je odporúčaná.

Kompletná predpísaná dávka Busilvexu by mala byť podaná v priebehu dvoch alebo troch hodín v závislosti od prípravného režimu.

Malé objemy môžu byť v priebehu dvoch hodín podávané pomocou elektrických dávkovačov. V tomto prípade musí byť použitý infúzny set s minimálnym objemom plnenia (t.j. 0,3 – 0,6 ml), ktorý je naplnený roztokom lieku pred začatím vlastnej infúzie Busilvexu a potom vypláchnutý 0,9% injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) alebo injekčným roztokom 5% glukózy.

Busilvex sa nesmie podávať súčasne s iným intravenóznym roztokom.

S Busilvexom sa nesmú používať žiadne infúzne komponenty obsahujúce polykarbonát.

Len na jedno použitie. Mal by byť použitý vždy len čistý roztok, bez čiaščiek.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Francúzsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/03/254/002

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie : 09. júla 2003

Dátum predĺženia registrácie: 08. júla 2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

MM/RRRR

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## **PRÍLOHA II**

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

FAREVA PAU  
FAREVA PAU 1  
Avenue du Béarn – Idron  
F-64320  
Francúzsko

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A  
POUŽITIA**

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

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

#### **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE S MODRÝM OKIENKOM**

{Škatuľka obsahujúca 8 injekčných liekoviek po 10 ml}

**1. NÁZOV LIEKU**

Busilvex 6 mg/ml infúzny koncentrát  
busulfán

**2. LIEČIVO**

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

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Každá injekčná liekovka obsahuje dimetylacetamid a makrogol 400.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát  
Multibalenie obsahujúce 8 (2 balenia po 4) injekčných liekoviek po 10 ml  
60 mg v jednej injekčnej liekovke

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Intravenózne použitie (i.v.)  
Pred použitím sa musí rozriediť.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxické: zaobchádzajte opatrne.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:  
V písomnej informácii si prečítajte čas použiteľnosti nariedeného lieku.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke (2°C – 8°C).

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/03/254/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo}  
SN: {číslo}  
NN: {číslo}

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE (BEZ BLUE BOXU)**

{škatuľka obsahujúca 4 injekčné liekovky po 10 ml}

**1. NÁZOV LIEKU**

Busilvex 6 mg/ml  
busulfán

**2. LIEČIVO**

60 mg

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Koncentrát  
4 injekčné liekovky po 10 ml. Súčasť multibalenia, nepredáva sa jednotlivo.

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Intravenózne použitie (i.v.)  
Pred použitím sa musí zriediť.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ**

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII</b> |
|--------------------------------------------------------------|

|                              |
|------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO</b> |
|------------------------------|

EU/1/03/254/002

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|---------------------------------|

Č. šarže:

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA</b> |
|---------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>15. POKYNY NA POUŽITIE</b> |
|-------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME</b> |
|------------------------------------------|

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**  
**{10 ml sklenená injekčná liekovka typu I}**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Busilvex 6 mg/ml sterilný koncentrát  
iv

**2. SPÔSOB PODANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

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

60 mg/10 ml

**6. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

### Busilvex 6 mg/ml infúzny koncentrát busulfán

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

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

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

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

#### 1. Čo je Busilvex a na čo sa používa

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

Busilvex sa používa u dospelých, novorodencov, detí a dospievajúcich ako **liečba predchádzajúca transplantácii**.

U dospelých sa Busilvex užíva v kombinácii s cyklofosfamidom alebo fludarabínom.

U novorodencov, detí a dospievajúcich sa Busilvex užíva v kombinácii s cyklofosfamidom alebo melfalanom.

Toto prípravné liečivo vám bude aplikované pred podstúpením transplantácie buď kostnej drene alebo hematopoetických progenitorných buniek (transplantát krvných buniek).

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Busilvex

**Nepoužívajte Busilvex:**

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

#### **Upozornenia a opatrenia**

Busilvex je silný cytotoxický liek, ktorý má za následok pokles krvných buniek. Pri odporúčanom dávkovaní je to želaný účinok. Preto si žiada pravidelné monitorovanie. Používanie Busilvexu zvyšuje riziko vzniku ďalších sekundárnych nádorov v budúcnosti.

Mali by ste oznámiť Vášmu lekárovi:

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

**Pri vašej liečbe vysokými dávkami v kombinácii s inými liekmi sa môžu po transplantácii krvotvorných buniek (HCT) objaviť prípady, kedy sa v malých krvných cievach vytvoria krvné zrazeniny.**

### Iné lieky a Busilvex

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi. Busilvex sa môže navzájom ovplyvňovať s inými liekmi.

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

Užívanie paracetamolu počas 72 hodín pred Busilvexom alebo spoločne s Busilvexom je možné len s opatrnosťou.

### Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom pred začiatkom liečby Busilvexom. Ženy nesmú byť tehotné počas liečby Busilvexom a 6 mesiacov po nej.

Ženy musia prestať dojčiť pred začiatkom liečby Busilvexom.

Je nutné použiť vhodné antikoncepcné opatrenia ak je niektorý z partnerov liečený Busilvexom.

Po liečbe busulfánom už možno nebudete môcť otehotnieť (neplodnosť). Ak ešte chcete mať deti, mali by ste túto záležitosť pred ošetrením prediskutovať s Vaším lekárom. Busilvex môže tiež navodiť menopauzu (strata menštruácie) a u dospievajúcich dievčat môže zabrániť nástupu puberty.

Mužom ošetrovaným Busilvexom sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a v období 6 mesiacov po liečbe.

## 3. Ako používať Busilvex

### Dávka a spôsob podávania:

Dávka Busilvexu sa vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti.

#### Dávkovanie pre dospelých:

*Busilvex v kombinácii s cyklofosfamidom:*

- Odporúčaná dávka Busilvexu je 0,8 mg/kg
- Každá infúzia bude trvať 2 hodiny.
- Busilvex bude podávaný každých 6 hodín počas 4 po sebe idúcich dní predchádzajúcich transplantácii.

*Busilvex v kombinácii s fludarabínom:*

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

#### Dávkovanie pre novorodencov, deti a dospievajúcich (0 – 17 rokov):

Odporúčané dávkovanie Busilvexu v kombinácii s cyklofosfamidom alebo melfalánom vychádza z telesnej hmotnosti detského pacienta a pohybuje sa od 0,8 do 1,2 mg/kg.

- Každá infúzia trvá 2 hodiny.
- Busilvex bude podávaný každých 6 hodín počas 4 po sebe nasledujúcich dní predchádzajúcich transplantácii.

### Lieky podané pred užitím Busilvexu:

Pred užitím Busilvexu Vám budú podané

- lieky proti kŕčom, aby sa predišlo záchvatom (fenytoín alebo benzodiazepíny) a
- lieky proti dáveniu zabraňujúce vracaniu.



#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

##### **Závažné vedľajšie účinky:**

Medzi najzávažnejšie vedľajšie účinky liečby Busilvexom alebo transplantáciou patrí zníženie počtu krvných buniek v obehu (zamýšľaný účinok lieku, aby Vás pripravil na prijatie transplantátu), infekcie, poruchy pečene zahŕňajúce upchatie žíl pečene, odmietnutie štep hostiteľom (transplantát Vaše telo neprijme) a pľúcne komplikácie. Váš lekár Vám bude pravidelne kontrolovať krvný obraz a pečeňové enzýmy, aby zistil a upravil prípadné poruchy.

##### **Medzi ďalšie vedľajšie účinky môžu patriť:**

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

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

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

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

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

**Nervový systém:** delírium, nervozita, halucinácie, agitácia (rozrušenie), abnormálna funkcia mozgu, krvácanie do mozgu a záchvaty. **Srdce a cievny systém:** upchatie femorálnej (stehennej) tepny, extrasystoly, zníženie srdcového tempa, presakovanie tekutín z kapilár. **Dýchanie:** pokles kyslíku v krvi. **Žalúdok-črevá:** krvácanie v žalúdku a/alebo v črevách.

###### **Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)**

Porucha funkcie pohlavných žliaz.

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

Príznaky menopauzy a neplodnosti žien

Absces mozgu, zápal kože, generalizovaná infekcia

Poruchy pečene

Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi

Zvýšená hladina kyseliny močovej a močoviny v krvi

Neúplný vývoj zubov

##### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre

používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Busilvex

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuli po EXP.

*Neotvorené injekčné liekovky:*

Uchovávať v chladničke (2°C – 8°C).

*Zriedený roztok:*

Chemická a fyzikálna stabilita po zriedení lieku v infúznom roztoku glukózy 5% alebo 0,9% chloridu sodného bola dokázaná 8 hodín (vrátane času podávania infúzie) po rozriedení pri uchovávaní pri teplote 20°C ± 5°C alebo 12 hodín po rozriedení pri uchovávaní pri teplote 2°C - 8°C s následným uchovávaním 3 hodiny pri teplote 20°C ± 5°C (vrátane času podávania infúzie).

Neuchovávať v mrazničke.

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

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Busilvex obsahuje

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

### Ako vyzerá Busilvex a obsah balenia

Busilvex je infúzny koncentrát a dodáva sa v bezfarebných sklenených injekčných liekovkách, každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg busulfánu.

Busilvex je dostupný v multibaleníach obsahujúcich 2 balenia, pričom každé obsahuje 4 injekčné liekovky.

Zriedený Busilvex je čistý bezfarebný roztok.

Busilvex je dostupný v škatuľke obsahujúcej 8 liekoviek.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francúzsko

### Výrobca

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du béarn

F-64320 Idron

Francúzsko

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

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

## Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov.

## NÁVOD NA PRÍPRAVU

### Busilvex 6 mg/ml infúzny koncentrát

Busulfán

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

### 1. PREZENTÁCIA

Busilvex je číry a bezfarebný roztok v 10 ml priehľadných sklenených injekčných liekovkách (typ I). Busilvex sa musí pred podaním zriediť.

### 2. ODPORÚČANIA PRE BEZPEČNÉ ZAOBCHÁDZANIE

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

Príprava roztoku Busilvexu vyžaduje dodržiavanie prísnych aseptických podmienok, prednostne s využitím špeciálneho priestoru so sterilnou atmosférou.

Ako iné cytotoxické látky, vyžaduje aj príprava roztoku Busilvexu opatnosť.

- Odporúča sa použitie rukavíc a ochranného odevu.
- Ak sa Busilvex alebo zriedený Busilvex dostane do kontaktu s pokožkou alebo sliznicou, okamžite toto miesto umyte dôkladne prúdom vody.

#### Počítanie množstva Busilvexu na zriedenie infúzneho roztoku

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

Množstvo riediaceho infúzneho roztoku musí byť 10 krát väčšie ako obsah Busilvexu, čím sa zabezpečí konečná koncentrácia busulfánu približne 0,5 mg/ml.

Počítanie množstva Busilvexu a riediaceho roztoku na podanie:

- Množstvo Busilvexu:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busilvexu na rozriedenie}$$

Y: telesná hmotnosť pacienta v kg

D: dávka Busilvexu (pozri SPC časť 4.2)

- Množstvo riediaceho roztoku:

$$(A \text{ ml Busilvexu}) \times (10) = B \text{ ml riediaceho infúzneho roztoku}$$

Pre prípravu konečného roztoku pre infúziu, pridajte (A) ml Busilvexu do (B) ml riediaceho roztoku (0,9% roztok chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5% glukózový roztok).

#### Príprava roztoku pre infúziu

Busilvex musí pripravovať odborný zdravotnícky pracovník v sterilných podmienkach.

- Pomocou nepolykarbonátovej injekčnej striekačky s upevnenou ihlou:
  - vypočítaný objem Busilvexu sa musí vytiahnuť z injekčnej liekovky.
  - obsah injekčnej striekačky sa musí vstreknúť do infúzneho vaku (alebo injekčnej striekačky), ktoré už obsahujú vypočítané množstvo infúzneho riediaceho roztoku. Busilvex sa musí vždy pridávať k riediacemu roztoku a nie roztok k Busilvexu. Busilvex sa nesmie vpichovať do prázdneho infúzneho vaku, ktorý neobsahuje 0,9% roztok chloridu sodného 9 mg/ml alebo 5% glukózu.
- Zriedený roztok sa musí dôkladne zmiešať niekoľkonásobným otočením

Po rozriedení, 1 ml infúzneho roztoku obsahuje 0,5 mg busulfánu

Rozriedený Busilvex je číry a bezfarebný roztok.

#### Pokyny pre použitie

Pred a následne po každej infúzii, nechajte cez zavedený katéter prejsť približne 5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5% roztok glukózy.

Zvyšok lieku v infúznej súprave sa nesmie vypláchnuť, pretože rýchla infúzia Busilvexu nebola testovaná a neodporúča sa.

Celková predpísaná dávka Busilvexu sa musí aplikovať počas dvoch alebo troch hodín v závislosti od prípravného režimu.

Malé objemy môžu byť v priebehu dvoch hodín podávané pomocou elektrických dávkovačov. V tomto prípade musí byť použitý infúzny set s minimálnym objemom plnenia (0,3 – 0,6 ml), ktorý je naplnený roztokom lieku pred začatím vlastnej infúzie Busilvexu a potom prepláchnutý 0,9% injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5% injekčným roztokom glukózy.

Busilvex sa nesmie podávať súbežne s iným infúznym roztokom.

Z dôvodu inkompatibility nepoužívajte s Busilvexom infúzne komponenty obsahujúce polykarbonát.

Iba na jedno použitie. Používa sa iba číry roztok bez čiaštičiek.

#### Podmienky pre uchovávanie

*Neotvorené injekčné liekovky:*

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

*Zriedený roztok:*

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po zriedení v injekčnom roztoku glukózy 5% alebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) sa preukázala po dobu 8 hodín (vrátane času podávania infúzie) po zriedení, keď sa uchováva pri teplote 20°C ± 5°C alebo po dobu 12 hodín po zriedení, keď sa uchováva pri teplote 2°C - 8°C s následným uchovávaním 3 hodiny pri teplote 20°C ± 5°C (vrátane času podávania infúzie).

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď.

### **3. POSTUP PRE SPRÁVNU LIKVIDÁCIU**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku vráťte do lekárne.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie