

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 6 mg busulfana (60 mg v 10 ml).

Po redčenju: 1 ml raztopine vsebuje 0,5 mg busulfana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat).

Bistra, brezbarvna, viskozna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Postopek z busulfanom in nato s ciklofosfamidom (BuCy2) se uporablja kot pripravljalna terapija pred transplantacijo hematopoetskih progenitorskih celic (HPCT - Haematopoietic Progenitor Cell Transplantation) pri odraslih bolnikih, kadar ocenimo, da je ta kombinacija najboljša možnost.

Busulfan po fludarabinu (FB) je indiciran kot pripravljalno zdravljenje pred transplantacijo hematopoetskih progenitorskih celic (HPCT) pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za pripravljalno shemo zmanjšane intenzivnosti (RIC - *reduced-intensity conditioning*).

Postopek z busulfanom in nato s ciklofosfamidom (BuCy4) ali melfalanom (BuMel) se uporablja kot pripravljalna terapija pred transplantacijo hematopoetskih progenitorskih celic pri pediatričnih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporabo busulfana mora nadzorovati zdravnik, izkušen v pripravljalnih terapijah pred transplantacijo hematopoetskih progenitorskih celic.

Busulfan se daje pred transplantacijo hematopoetskih progenitorskih celic (HPCT).

Odmerjanje

Busulfan v kombinaciji s ciklofosfamidom ali melfalanom

Odrasli

Priporočeni odmerki in razpored uporabe busulfana:

- 0,8 mg/kg telesne mase (TM) v obliki 2-urne infuzije vsakih 6 ur, 4 dni zaporedoma. Tako bolnik prejme skupno 16 odmerkov busulfana.
- sledi ciklofosfamid 60 mg/kg/dan 2 dni, vsaj 24 ur po 16. odmerku busulfana (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija (0-17 let)

Priporočeni odmerki busulfana so:

Dejanska telesna masa (kg)	Odmerek busulfana (mg/kg)
< 9	1,0
9 do 16	1,2
16 do 23	1,1
23 do 34	0,95

Dejanska telesna masa (kg)	Odmerek busulfana (mg/kg)
> 34	0,8

Temu sledijo:

- 4 cikli po 50 mg/kg telesne mase (TM) ciklofosfamida (BuCy4) ali
 - en odmerek 140 mg/m² melfalana (BuMel),
- ki se začnejo vsaj 24 ur po 16. odmerku busulfana (glejte poglavje 4.5).

Busulfan se uporablja v obliki 2-urne infuzije na 6 ur, 4 zaporedne dni, kar je skupaj 16 odmerkov pred uporabo ciklofosfamida ali melfalana in pred transplantacijo hematopoetskih progenitorskih celic.

Starejši bolniki

Bolniki, starejši od 50 let (n = 23), so bili uspešno zdravljeni z busulfanom brez prilagoditve odmerka. Vendar so za varno uporabo busulfana pri bolnikih, starejših od 60 let, na voljo le omejeni podatki. Za starejše priporočamo uporabo enakega odmerka (glejte poglavje 5.2) kot za odrasle (< 50 let).

Busulfan v kombinaciji s fludarabinom (FB)

Odrasli

Priporočeni odmerek in raspored uporabe sta:

- Fludarabin v enourni infuziji v enkratnem dnevnem odmerku 30 mg/m², 5 dni zapored ali 40 mg/m², 4 dni zapored.
- Busulfan je treba uporabiti v enkratnem dnevnem odmerku 3,2 mg/kg v 3-urni infuziji, takoj po fludarabinu, 2 ali 3 dni zapored.

Pediatrična populacija (0-17 let)

Varnost in učinkovitost sheme FB pri pediatrični populaciji nista ugotovljeni.

Starejši bolniki

Uporaba sheme FB ni posebej raziskana pri starejših bolnikih. Vendar objave o pripravljanih shemah FB poročajo o več kot 500 bolnikih, starih ≥ 55 let; dosežena učinkovitost je bila podobna kot pri mlajših bolnikih. Prilagoditev odmerka ni bila potrebna.

Debeli bolniki

Odrasli

Pri debelih bolnikih je treba razmisliti o odmerku, ki temelji na prilagojeni idealni telesni masi (AIBW - Adjusted Ideal Body Weight).

Izračun idealne telesne mase (IBW):

IBW pri moških (kg) = 50 + 0,91 x (višina v cm - 152)

IBW pri ženskah (kg) = 45 + 0,91 x (višina v cm - 152)

Izračun prilagojene idealne telesne mase (AIBW):

AIBW = IBW + 0,25 x (dejanska telesna masa - IBW)

Pediatrična populacija

Dokler ne bodo na voljo dodatni podatki, uporaba tega zdravila pri debelih otrocih in mladostnikih z indeksom BMI (masa (kg)/višina (m²)) > 30 kg/m² ni priporočljiva.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic raziskave niso bile izvedene, ker pa se busulfan zmerno izloča z urinom, pri teh bolnikih odmerka ni priporočljivo spreminjati.

Vseeno je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter raziskave busulfana niso bile izvedene.

Bodite previdni, zlasti pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Busulfan je namenjen intravenski uporabi.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo je potrebno pred uporabo razredčiti. Končna koncentracija busulfana mora biti približno 0,5 mg/ml. Busulfan je potrebno dajati intravensko, skozi osrednji venski kateter.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Busulfana ne smete uporabiti v obliki hitre intravenske injekcije, *bolusa* ali periferne injekcije. Vsi bolniki morajo predhodno prejeti antikonvulzive, ki preprečijo epileptične napade, o katerih so poročali pri uporabi visokih odmerkov busulfana.

Antikonvulzive je priporočeno dajati od 12 ur pred odmerkom busulfana do 24 ur po zadnjem odmerku.

V študijah pri odrasli in pediatrični populaciji so bolniki kot profilakso proti epileptičnim napadom preventivno prejeli fenitoin ali benzodiazepine (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pred prvim odmerkom busulfana morajo bolniki prejeti antiemetike in nadaljevati z njihovo uporabo po vnaprej določeni shemi odmerjanja, skladni z lokalno prakso, ves čas uporabe busulfana.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posledica zdravljenja z busulfanom v priporočenem odmerku in razporedu je globoka mielosupresija, ki se pojavlja pri vseh bolnikih. Razvije se lahko huda granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ali katera koli kombinacija naštetega. Med zdravljenjem ter do končne ozdravitve je potrebno pogosto nadzorovati celotno krvno sliko, vključno z diferencialno sliko belih krvnih celic in trombocitov. Za preprečevanje in nadzorovanje okužb tekom nevtropeničnega obdobja, je priporočljiva preventivna ali empirična uporaba zdravil proti okužbam (bakterijskim, glivičnim in virusnim). V primeru zdravstvenih indikacij je potrebno nuditi trombocitno ali eritrocitno podporo in uporabiti rastne faktorje, kot je granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF).

Pri odraslih se je absolutno število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ mediano 4 dni po transplantaciji pojavilo pri 100 % bolnikov in se je popravilo mediano 10 dni po avtologni oziroma 13 dni po alogenski transplantaciji (mediano trajanje nevtropenije je znašalo 6 oziroma 9 dni).

Trombocitopenija ($< 25 \times 10^9/l$ ali zahtevana transfuzija trombocitov) se je pojavila mediano 5-6 dni pri 98 % bolnikov. Anemija (hemoglobin $< 8,0$ g/dl) se je pojavila pri 69 % bolnikov.

Pri pediatrični populaciji se je absolutno število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ mediano 3 dni po transplantaciji pojavilo pri 100 % bolnikov in je trajalo 5 dni pri avtologni ter 18,5 dneva pri alogenski transplantaciji. Trombocitopenija ($< 25 \times 10^9/l$ ali zahtevana transfuzija trombocitov) se je pojavila pri 100 % bolnikov. Anemija (hemoglobin $< 8,0$ g/dl) se je pojavila pri 100 % bolnikov.

Pri otrocih s telesno maso < 9 kg je lahko od primera do primera upravičeno spremljanje zdravljenja, še posebej pri zelo majhnih otrocih in novorojenčkih (glejte poglavje 5.2).

Celice Fanconijeve anemije so preobčutljive na prečne povezovalce. Ni zadostnih kliničnih izkušenj z uporabo busulfana kot komponente pri pripravljalnem zdravljenju pred presajanjem hematopoetskih matičnih celic (HSCT), pri otrocih s Fanconijevo anemijo, zato je treba busulfan pri tej skupini bolnikov uporabljati previdno.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter raziskav busulfana niso opravljali. Ker se busulfan v glavnem presnavlja v jetrih, je priporočljiva posebna previdnost pri uporabi busulfana pri bolnikih z že okvarjeno jetrno funkcijo, zlasti pri tistih s hudo okvaro jeter.

Priporočamo, da se med zdravljenjem teh bolnikov 28 dni po transplantaciji redno kontrolira serumske transaminaze, alkalno fosfatazo in bilirubin, za zgodnje odkrivanje hepatotoksičnosti.

Poglavitni zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z busulfanom, je veno-okluzivna bolezen jeter. Bolniki, ki so bili podvrženi predhodni radiacijski terapiji, večji ali enaki trem ciklom kemoterapije, ali predhodni transplantaciji progenitorskih celic, so izpostavljeni večjemu tveganju (glejte poglavje 4.8).

Pri predhodni (manj kot 72-urni) ali sočasni uporabi paracetamola z busulfanom morate biti previdni zaradi možne zmanjšane presnove busulfana (glejte poglavje 4.5).

Kot je dokumentirano v kliničnih raziskavah, se pri nobenem zdravljenem bolniku ni pojavila srčna tamponada ali katera koli druga značilna srčna toksičnost, povezana z busulfanom. Vendar je pri bolnikih, ki so prejeli busulfan, potreben reden nadzor delovanja srca (glejte poglavje 4.8).

V raziskavah busulfana je bil pri enem bolniku, ki je umrl, zabeležen pojav sindroma akutne dihalne stiske, ki ji je sledila respiratorna odpoved, povezana z intersticijsko pljučno fibrozo, vendar jasne etiologije niso identificirali. Poleg tega lahko busulfan izzove pljučno toksičnost, ki je lahko aditivna učinkom drugih citotoksičnih učinkovin. Zato morate biti pri bolnikih z anamnezo obsevanja pljuč ali medpljučnega prostora na ta pojav pozorni (glejte poglavje 4.8).

Med terapijo z busulfanom je potreben občasen nadzor ledvične funkcije (glejte poglavje 4.8).

Pri zdravljenju z visokimi odmerki busulfana so poročali o epileptičnih napadih. Posebna previdnost pri uporabi priporočenega odmerka busulfana je potrebna pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov. Bolnikom je potrebno zagotoviti primerno antikonvulzivno profilakso. Vsi podatki o busulfanu v študijah pri odraslih in otrocih so bili pridobljeni pri sočasni uporabi fenitoina ali benzodiazepinov, kot profilakso pred epileptičnimi napadi. Učinek teh protikonvulzivnih učinkovin na farmakokinetiko busulfana so raziskovali v študiji II. faze (glejte poglavje 4.5).

Bolnika je treba opozoriti na povečano tveganje ponovne malignosti. Na podlagi podatkov o ljudeh, je Mednarodna agencija za raziskave rakavih obolenj (International Agency for Research on Cancer (IARC)) uvrstila busulfan med človeške kancerogene. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je ugotovila, da obstaja vzročna povezava med izpostavljenostjo busulfanu in rakom. Pri bolnikih z levkemijo, ki so bili zdravljeni z busulfanom, se je razvilo mnogo različnih citoloških sprememb, pri nekaterih je nastal karcinom. Busulfan se obravnava kot levkemogen.

Plodnost

Busulfan lahko zmanjša plodnost. Zato ni priporočljivo, da moški, zdravljeni z busulfanom, zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po zdravljenju. Priporočljivo je, da se moški pred zdravljenjem z busulfanom posvetujejo glede shranitve semena z zamrznitvijo, saj zaradi zdravljenja obstaja možnost trajne neplodnosti.

Supresija jajčnikov in amenoreja s simptomi menopavze se pogosto pojavita pri bolnicah, ki so v predmenopavzalnem obdobju. Zdravljenje z busulfanom je pri dekletu pred adolescenco zaradi okvare jajčnikov preprečilo začetek pubertete. Pri moških bolnikih so poročali o impotenci, sterilnosti, azoospermiji in testikularni atrofiji. Topilo dimetilacetamid (DMA) prav tako lahko zmanjšuje plodnost. DMA zmanjšuje plodnost pri samcih in samicah glodavcev (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

V režimih pripravljalnega zdravljenja z velikimi odmerki, v katerih so bolniki prejeli busulfan v kombinaciji z drugimi pripravljalnimi zdravili, so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije po presaditvi hematopoetskih celic (HCT), tudi s smrtnim izidom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih kliničnih preskušanj za oceno medsebojne interakcije med intravensko uporabljenim busulfanom in itrakonazolom ali metronidazolom niso izvedli. Glede na objavljene raziskave pri odraslih ima lahko uporaba itrakonazola pri bolnikih, ki jemljejo visoke odmerke busulfana, za posledico zmanjšan očistek busulfana. Objavljena so tudi poročila o posameznih primerih povišanih plazemskih ravni busulfana po prejemu metronidazola. Bolnike, ki so hkrati prejeli busulfan in itrakonazol ali metronidazol, je treba skrbno opazovati, če se pojavijo znaki toksičnosti busulfana. Pri zdravljenju s kombinacijo busulfana in flukonazola (antimikotik) niso ugotovili medsebojnega delovanja.

Objavljene raziskave, opravljene na odraslih bolnikih, opisujejo možnost povezave med ketobemidonom, (analgetik) in visokimi plazemskimi koncentracijami busulfana. Zato je pri kombinaciji teh dveh spojin priporočena posebna previdnost.

Poročali so, da lahko pri odraslih bolnikih, ki se zdravijo z BuCy2, časovni interval med zadnjim peroralnim odmerkom busulfana in prvim odmerkom ciklofosfamida vpliva na razvoj toksičnosti. Pri bolnikih, kjer je bil čas zakasnitve med zadnjim peroralnim odmerkom busulfana in prvim odmerkom ciklofosfamida večji 24 ur, so opazili zmanjšano pojavnost veno-okluzivne bolezni jeter (Hepatic Venous Occlusive Disease - HVOD) in drugih toksičnosti, povezanih z njuno uporabo.

Busulfan in fludarabin nimata nobene skupne poti presnove.

V objavljenih študijah s shemo FB pri odraslih niso zabeležili nobenega medsebojnega delovanja med intravenskim busulfanom in fludarabinom.

Pri pediatrični populaciji, zdravljeni z BuMel, so poročali, da uporaba melfalana manj kot 24 ur po zadnjem peroralnem odmerku busulfana lahko vpliva na nastanek toksičnosti.

Pri sočasnem dajanju busulfana in deferasiroksa so opazili povečanje izpostavljenosti busulfanu. Mehanizem te interakcije ni povsem pojasnjen. Pri bolnikih, ki se zdravijo ali so se pred kratkim zdravili z busulfanom, priporočamo redno spremljanje plazemskih koncentracij busulfana in po potrebi prilagoditev odmerka busulfana.

Za paracetamol je značilno, da znižuje koncentracijo glutationa v krvi in tkivih in lahko zmanjša očistek busulfana, če se uporabljata v kombinaciji (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih z intravensko uporabo busulfana, so za preprečevanje epileptičnih napadov uporabili fenitoin ali benzodiazepine (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Poročali so, da sočasna sistemska uporaba fenitoina pri bolnikih, ki prejemajo visoke peroralne odmerke busulfana, poveča očistek busulfana zaradi indukcije glutation-S-transferaze, medtem ko pri uporabi benzodiazepinov, kot so diazepam, klonazepam ali lorazepam, za preprečevanje epileptičnih napadov pri visokih odmerkih busulfana, niso poročali o nikakršnih interakcijah.

V podatkih o busulfanu ni bilo dokazov za indukcijski učinek fenitoina.

Za oceno vpliva zdravljenja za preprečevanje epilepsije na farmakokinetiko intravensko uporabljenega busulfana so izvedli klinično preskušanje 2. faze. V tej študiji je 24 odraslih bolnikov prejelo klonazepam (0,025-0,03 mg/kg/dan z neprekinjeno intravensko infuzijo) kot antikonvulzivno terapijo; farmakokinetične podatke teh bolnikov so primerjali s predhodno zbranimi podatki bolnikov, ki so prejeli fenitoin. Analiza podatkov z metodo populacijske farmakokinetike je pokazala, da ni razlik v očistku intravensko uporabljenega busulfana pri zdravljenju, ki temelji na fenitoinu ali klonazepamu, torej so pri obeh vrstah preprečevanja epileptičnih napadov bile dosežene podobne izpostavitve busulfanu v plazmi.

Ko so busulfan kombinirali s 5-HT₃-antiemetiki, kot sta ondansetron ali granisetron, niso opazili interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi priporočamo, da med zdravljenjem in še do 6 mesecev po zdravljenju uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

HPCT je kontraindicirana pri nosečnicah, zato je busulfan kontraindiciran med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (embriofetalna smrtnost in malformacije) (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o uporabi busulfana ali DMA pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Poročali so o nekaj primerih prirojenih nepravilnosti pri nizkih peroralnih odmerkih busulfana, ki pa niso bili nujno povezani z zdravilno učinkovino. Izpostavljenost v tretjem trimesečju bi lahko bila povezana s poslabšanim znotrajmaterničnim razvojem.

Dojenje

Ni znano, ali se busulfan in DMA izločata v materino mleko. Zaradi potencialne tumorogenosti busulfana, na katero kažejo študije pri ljudeh in živalih, je treba med zdravljenjem z busulfanom prekiniti dojenje.

Plodnost

Busulfan in DMA lahko zmanjšata plodnost pri moških in ženskah. Zato ni priporočljivo, da moški zaplodijo otroka med zdravljenjem in še do 6 mesecev po zdravljenju. Priporočamo, da se pred zdravljenjem posvetujejo o shranitvi semena z zamrznitvijo, ker zaradi zdravljenja obstaja možnost trajne neplodnosti (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Busulfan v kombinaciji s ciklofosfamidom ali melfalanom

Odrasli

Informacije o neželenih učinkih so pridobljene iz dveh kliničnih preskušanj (n = 103) busulfana. Resne toksične učinke, ki vplivajo na hematološki, jetrni in respiratorni sistem, so upoštevali kot pričakovane posledice pripravljalne terapije in transplantacijskega procesa. Te vključujejo infekcijo in reakcijo presadka proti gostitelju (graft-versus-host disease (GVHD)), ki sta glavna vzroka za obolelost in smrtnost, zlasti v primeru alogenske HPCT, čeprav nista neposredno povezana.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Mielosupresija in imunosupresija sta zaželena terapevtska učinka pripravljalne terapije. Zato se je pri vseh bolnikih pojavila huda citopenija: levkopenija pri 96 %, trombocitopenija pri 94 % in anemija pri 88 %. Pri avtolognih in alogenskih bolnikih je bil mediani čas do nevtropenije 4 dni. Pri avtolognih in alogenskih bolnikih je bila mediana trajanja nevtropenije 6 in 9 dni.

Bolezni imunskega sistema:

Podatki o pojavljanju akutne reakcije presadka proti gostitelju (acute graft-versus-host disease - aGVHD) so bili zbrani v raziskavi OMC-BUS-4 (alogenska) (n = 61). Skupno 11 bolnikov (18 %) je izkusilo aGVHD. Pojavnost aGVHD stopnje I-II je bila 13 % (8/61), medtem ko je bila pojavnost stopnje III-IV 5 % (3/61). Akutna GVHD je bila ocenjena kot resna pri 3 bolnikih. O kronični GVHD (cGVHD) so poročali, če je bila resna ali vzrok smrti; poročali so, da je bila vzrok smrti pri 3 bolnikih.

Infekcijske in parazitske bolezni:

39 % bolnikov (40/103) je izkusilo eno ali več epizod infekcij, od katerih jih je bilo 83 % (33/40) ocenjenih za blago ali zmerno. Pljučnica je bila smrtna pri 1 % (1/103) in smrtno nevarna pri 3 % bolnikov. Preostale infekcije so bile resne pri 3 % bolnikov. Zvišana telesna temperatura se je pojavila pri 87 % bolnikov in je bila ocenjena za blago/zmerno pri 84 % in resno pri 3 %. 47 % bolnikov je izkusilo mrzlico, ki je bila blaga/zmerna pri 46 % in resna pri 1 %.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

15 % resnih neželenih učinkov je vključevalo jetrno toksičnost. Znan možni zaplet pripravljalne terapije po transplantaciji je HVOD. Šest od 103 bolnikov (6 %) je izkusilo HVOD. Ta se je pojavila pri: 8,2 % (5/61) alogenskih bolnikov (smrtna pri 2 bolnikih) in 2,5 % (1/42) avtolognih bolnikov. Zaznali so tudi povišano vrednost bilirubina (n = 3) in povišano AST (n = 1). Dva od zgoraj naštetih štirih bolnikov z resno serumsko hepatotoksičnostjo sta bila med bolniki z diagnosticirano HVOD.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pri raziskavah busulfana je bil pojav akutnega sindroma dihalne stiske s posledično respiratorno odpovedjo, povezano z intersticijsko fibrozo pljuč, pri enem bolniku smrten.

Pediatrična populacija

Informacije o neželenih učinkih so pridobljene iz pediatrične klinične študije (n = 55). Resne toksične učinke, ki vplivajo na jetrni in respiratorni sistem, so smatrali kot pričakovane posledice pripravljalne terapije in transplantacijskega procesa.

Bolezni imunskega sistema:

Podatki o pojavnosti akutne reakcije presadka proti gostitelju (acute graft-versus-host disease – aGVHD) so bili zbrani pri alogenskih bolnikih (n = 28). Skupno 14 bolnikov (50 %) je izkusilo aGVHD. Pojavnost aGVHD stopnje I-II je bila 46,4 % (13/28), medtem ko je bila pojavnost stopnje III-IV 3,6 % (1/28). O kronični GVHD so poročali le, če je bila vzrok smrti: 1 bolnik je umrl 13 mesecev po transplantaciji.

Infekcijske in parazitske bolezni:

Infekcije (zabeleženo in nezabeleženo febrilno nevtropenijo) je imelo 89 % bolnikov (49/55). Pri 76 % bolnikov so poročali o blago/zmerno povišani telesni temperaturi.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

O povišani ravni transaminaz 3 stopnje so poročali pri 24 % bolnikov. Pri 15 % (4/27) bolnikov z avtologno in pri 7 % (2/28) bolnikov z alogensko transplantacijo so poročali o veno-okluzivni bolezni (VOD). V nobenem primeru VOD ni bila smrtna ali huda in v vseh primerih je izginila.

Busulfan v kombinaciji s fludarabinom (FB)

Odrasli

Varnostne značilnosti busulfana v kombinaciji s fludarabinom (FB) so raziskali s pregledom neželenih učinkov, opisanih v objavljenih podatkih kliničnih preskušanj, v katerih so uporabljali pripravljalno shemo zmanjšane intenzivnosti (RIC). V teh študijah je skupno 1.574 bolnikov dobivalo FB v pripravljalni shemi RIC pred transplantacijo hematopoetskih progenitorskih celic.

Želena terapevtska učinka pripravljalne sheme sta bila mielosupresija in imunosupresija, ki zato nista bila obravnavana kot neželena učinka.

Infekcijske in parazitske bolezni:

Pojav okužb ali reaktivacije oportunističnih okužb je v glavnem odsev imunskega stanja bolnikov, ki prejemajo pripravljalno shemo.

Najpogostejši infekcijski neželeni učinki so bili reaktivacija citomegalovirusa (CMV) [razpon: 30,7-80,0 %], reaktivacija virusa Epstein-Barr (EBV) [razpon: 2,3-61 %], bakterijske okužbe [razpon: 32,0-38,9 %] in virusne okužbe [razpon: 1,3-17,2 %].

Bolezni prebavil:

Največja pogostnost navzee in bruhanja je bila 59,1 % in največja pogostnost stomatitisa 11 %.

Bolezni sečil:

Domnevno naj bi bile pripravljalne sheme s fludarabinom po transplantacijah povezane z višjo incidenco oportunističnih okužb, ker fludarabin deluje imunosupresivno. Pozni hemoragični cistitis, ki se pojavi 2 tedna po transplantaciji, je verjetno povezan z virusno okužbo/reaktivacijo virusa. O hemoragičnem cistitisu, vključno s hemoragičnim cistitisom povzročenim z virusno okužbo, so poročali pri 16 do 18,1 %.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

O veno-okluzivni bolezni so poročali v razponu med 3,9 in 15,4 %.

Prav tako so s pregledom objavljenih podatkov kliničnih preskušanj proučili z zdravljenjem povezano umrljivost/umrljivost, nepovezano s ponovitvijo bolezni (ZPU/UNP), zabeleženo do dneva + 100 po transplantaciji. Obravnavali so jo kot smrt, ki bi jo bilo mogoče pripisati sekundarnim neželenim učinkom po HPCT in nepovezano z recidivom/napredovanjem osnovne maligne hematološke bolezni. Najpogostejši vzroki zabeleženih ZPU/UNP so bili okužba/sepsa, bolezen presadka proti gostitelju, pljučne bolezni in odpovedi organov.

Pregled neželenih učinkov v preglednici

Pogostnost pojavljanja je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki iz raziskav v obdobju trženja zdravila so v preglednicah prikazani z incidenco "neznana pogostnost".

Busulfan v kombinaciji s ciklofosfamidom ali melfalanom

Neželeni učinki pri odraslih in pediatričnih bolnikih, o katerih so poročali pri več kot enem primeru, so po organskih sistemih in po pogostnosti razvrščeni spodaj. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis faringitis			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija trombocitopenija febrilna nevtropenija anemija			
Bolezni imunskega sistema	alergijska reakcija			
Bolezni endokrinega sistema				Hipogonadizem**
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija hiperglikemija hipokalcemija hipokaliemija hipomagneziemija hipofosfatemija	hiponatriemija		
Psihiatrične motnje	tesnoba depresija nespečnost	zmedenost	delirij živčnost halucinacije vznemirjenost	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol omotica		epileptični napad encefalopatija cerebralna hemoragija	
Očesne bolezni				katarakta tanjšanje roženice bolezni leče***
Srčne bolezni	tahikardija	aritmija atrijska fibrilacija kardiomegalija perikardialni	ventrikularna ekstrasistola bradikardija	
Žilne bolezni	hipertenzija hipotenzija tromboza vazodilacija		femoralna arterijska tromboza sindrom kapilarnega prepuščanja	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja epistaksa kašelj kolcanje	hiperventilacija respiratorna odpoved alveolarne hemoragije astma atelektaza plevralni izliv	hipoksija	Intersticijska bolezen pljuč**
Bolezni prebavil	stomatitis diareja bolečina v trebuhu navzea bruhanje dispepsija ascites zaprtost bolečina v zadnjiku	hematemeza ileusa ezofagitis	gastrointestinalna hemoragija	zobna hipoplazija **
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatomegalija zlatenica	veno-okluzivna jetrna bolezen*		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj pruritis alopecija	deskvamacija kože eritem motnje pigmentacije		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija bolečina v hrbtu artralgija			
Bolezni sečil	disurija oligurija	hematurija zmerna ledvična insuficienca		
Motnje reprodukcije in dojk				predčasna menopavza odpoved jajčnikov**

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija mrzlica povišana telesna temperatura bolečina v prsnem košu edem generaliziran edem bolečina bolečina ali vnetje na mestu injiciranja mukozitis			
Preiskave	povišane vrednosti transaminaz povišane vrednosti bilirubina povišane vrednosti GGT povišane vrednosti alkalnih fosfataz povečanje telesne mase neobičajni zvoki pri dihanju povišane vrednosti kreatinina	povišan dušik sečnine v krvi zmanjšan iztisni delež prekata		

* veno-okluzivna jetrna bolezen je pogostejša pri pediatrični populaciji

** objavljeno v obdobju, ko je zdravilo že na trgu, pri intravenskem dajanju busulfana

*** objavljeno v obdobju, ko je zdravilo že na trgu, pri peroralnem jemanju busulfana

Busulfan v kombinaciji s fludarabinom (FB)

Incidenca vsakega neželenega učinka, prikazanega v naslednji preglednici, je opredeljena glede na najvišjo incidenco, opaženo v objavljenih kliničnih preskušanjih s shemo RIC, kjer je bila s FB zdravljena populacija jasno identificirana, ne glede na uporabljeno shemo odmerjanja busulfana ali na opazovane dogodke. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri več kot enem primeru, so po organskih sistemih in po pogostnosti razvrščeni spodaj.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost*
Infekcijske in parazitske bolezni	virusna okužba, reaktivacija CMV, reaktivacija EBV, bakterijska okužba	invazivna glivična okužba, okužba pljuč	možganski absces, celulitis, sepsa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			febrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	hipoalbuminemija, motnje elektrolitov, hiperglikemija		anoreksija
Psihiatrične motnje			agitiranost, stanje zmedenosti, halucinacije
Bolezni živčevja		glavobol, bolezni živčevja [nerazvrščene	možganska krvavitev, encefalopatija

		drugje]	
Srčne bolezni			atrijska fibrilacija
Žilne bolezni		hipertenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		pljučna krvavitev	respiratorna odpoved
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, driska, stomatitis		gastrointestinalna krvavitev, zobna hipoplazija*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	veno-okluzivna bolezen jeter		zlatenica, bolezni jeter
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	
Bolezni sečil	hemoragični cistitis**	ledvična motnja	oligurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	mukozitis		astenija, edemi, bolečina
Preiskave	povišanje transaminaz, povešanje bilirubina, povešanje alkalne fosfataze	povišanje kreatinina	povišanje laktat-dehidrogenaze v krvi, povešanje sečne kisline v krvi, povešanje sečnine v krvi, povešanje GGT, povečanje telesne mase

* objavljeno v obdobju, ko je zdravilo že na trgu

** vključuje hemoragični cistitis, povzročen z virusno okužbo

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Glavna toksična učinka sta huda mieloablacija in pancitopenija, vendar so lahko prizadeti tudi centralni živčni sistem, jetra, pljuča in prebavni trakt.

Razen transplantacije hematopoetskih progenitorskih celic ni znanega antidota za busulfan.

V odsotnosti transplantacije hematopoetskih progenitorskih celic bi priporočeni odmerek busulfana povzročil prevelik odmerek busulfana. Hematološki status mora biti pod strogim nadzorom, in če je klinično nakazano, je treba poseči po učinkovitih podpornih ukrepih.

V dveh poročilih je omenjeno, da se busulfan dializira, zato je v primeru prevelikega odmerjanja primerno pretehtati tudi možnost dialize. Ker pa se busulfan presnavlja s konjugacijo z glutationom, je smiselno uporabiti tudi glutation.

Preveliko odmerjanje busulfana povzroči tudi povečano izpostavljenost DMA. Glavni toksični učinki pri človeku so hepatotoksičnost in učinki na centralni živčni sistem (CŽS). Spremembe v CŽS nastopijo pred katerim koli hudim neželenim učinkom. Pri prevelikem odmerjanju DMA ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja uporabite splošno podporno nego.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična zdravila, alkilirajoča zdravila, alkilsulfonati, oznaka ATC: L01AB01

Mehanizem delovanja

Busulfan je močna citotoksična in bifunkcionalno alkilirajoča učinkovina. V vodnem mediju sproščanje metansulfonatnih skupin povzroči nastanek ogljikovih ionov, ki lahko alkilirajo DNA. Ta biološki mehanizem je pomemben za njegov citotoksični učinek.

Klinična učinkovitost in varnost

Busulfan v kombinaciji s ciklofosfamidom

Odrasli

Dokumentacija o varnosti in učinkovitosti busulfana v kombinaciji s ciklofosfamidom v terapiji BuCy2 pred konvencionalno alogensko in/ali avtologno HPCT izhaja iz dveh kliničnih preskušanj (OMC-BUS-4 in OMC-BUS-3).

V drugi klinični fazi sta bili na bolnikih s hematološkimi obolenji, pri večini katerih je bolezen že napredovala, opravljeni dve eno-kraki, odprti, nekontrolirani raziskavi možnosti zdravljenja.

Vključene bolezni so bile: akutna levkemija po prvi remisiji, v prvi ali naslednji ponovitvi, v prvi remisiji (veliko tveganje) ali napake v indukciji, kronična mieloidna levkemija v kronični ali napredovali fazi, primarna refraktarna ali rezistentna ponovljena Hodgkinsova bolezen ali ne-Hodgkinsov limfom ter mielodisplastični sindrom.

Bolniki so prejeli odmerke po 0,8 mg/kg busulfana, na vsakih 6 ur z infuzijo, do skupno 16 odmerkov, ki so jim sledili odmerki 60 mg/kg ciklofosfamida enkrat dnevno, 2 dni (terapija BuCy2). Primarni parametri učinkovitosti v teh raziskavah so bili mieloablacija, prijetje presadka, ponovljivost in preživetje. Pri obeh raziskavah so vsi bolniki prejeli terapevtski odmerek 16/16 busulfana. Nihče od bolnikov ni prekinil terapije zaradi neželenih učinkov, povezanih z busulfanom.

Vsi bolniki so izkusili hudo mielosupresijo. Čas za doseg absolutnega števila nevtrofilcev, večjega od $0,5 \times 10^9/l$, je bil pri alogenskih bolnikih (OMC-BUS-4) 13 dni (v razponu 9-29 dni), pri avtolognih bolnikih (OMC-BUS-3) pa 10 dni (v razponu 8-19 dni). Pri vseh bolnikih, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti, je presaditev uspela brez primarne ali sekundarne zavrnitve presadka. Pri alogenskih bolnikih je bila celokupna smrtnost pri več kot 100 dneh po transplantaciji 13-odstotna (8/61), smrtnost, ki ni bila povezana s ponovitvijo bolezni, pa 10-odstotna (6/61). V istem obdobju pa pri avtolognih prejemnikih ni bilo smrtnega primera.

Pediatrična populacija

Dokumentacija o varnosti in učinkovitosti busulfana v kombinaciji s ciklofosfamidom v terapiji BuCy4 ali melfalanom v terapiji BuMel pred konvencionalnim alogensko in/ali avtologno HPCT izhaja iz kliničnega preskušanja F60002 IN 101 G0.

Bolniki so prejeli odmerke, omenjene v poglavju 4.2.

Vsi bolniki so izkusili hudo mielosupresijo. Čas za doseg absolutnega števila nevtrofilcev, večjega od $0,5 \times 10^9/l$, je bil pri alogenskih bolnikih 21 dni (v razponu 12-47 dni), pri avtolognih bolnikih pa 11 dni (v razponu 10-15 dni). Pri vseh bolnikih je presaditev uspela brez primarne ali sekundarne zavrnitve presadka. Pri 93 % alogenskih bolnikov je prišlo do popolnega himerizma. V prvih 100 dneh po transplantaciji in do enega leta po transplantaciji ni bilo niti enega primera smrti, povezanega z zdravljenjem.

Busulfan v kombinaciji s fludarabinom (FB)

Odrasli

Dokumentacija o varnosti in učinkovitosti busulfana v kombinaciji s fludarabinom (FB) pred homologno transplantacijo hematopoetskih progenitorskih celic izvira iz pregleda literature 7 objavljenih študij, ki so zajele 731 bolnikov z mieloidnimi in limfatičnimi malignomi in so uporabljale intravensko infundirani busulfan enkrat dnevno, namesto štirih odmerkov na dan.

Bolniki so prejeli pripravljano shemo na podlagi uporabe fludarabina, ki mu je takoj sledil enkraten dnevni odmerek 3,2 mg/kg busulfana, v 2 ali 3 dneh zapored. Celotni odmerek busulfana na bolnika je bil med 6,4 mg/kg in 9,6 mg/kg.

Kombinacija s FB je omogočila zadostno mieloablacijo, modulirano z intenzivnostjo pripravljane sheme s spreminjanjem števila dni infundiranja busulfana. V večini študij so poročali o hitri in popolni vsaditvi pri od 80 do 100 % bolnikov. Večina objav je poročala o popolnem donorskem himerizmu na dan + 30 pri od 90 do 100 % bolnikov. Dolgoročni izidi so potrdili, da se je učinkovitost ohranila brez nepričakovanih učinkov.

Na voljo so podatki nedavno dokončane prospektivne multicentrične študije 2. faze, ki je vključevala 80 bolnikov v starosti od 18 do 65 let, z diagnosticiranimi različnimi hematološkimi malignomi, in opravljeno homologno transplantacijo hematopoetskih celic s pripravljano shemo FB zmanjšane intenzivnosti (3 dnevi busulfana). V tej študiji je do vsaditve (*engraftment*) prišlo pri vseh bolnikih, razen pri enem, in sicer po mediano 15 dneh (razpon: od 10 do 23) po homologni transplantaciji hematopoetskih celic. Kumulativna incidenca okrevanja nevtrofilcev na 28. dan je bila 98,8 % (95 % IZ: od 85,7 do 99,9 %). Vsaditev trombocitov se je pojavila mediano 9 dni (razpon: od 1 do 16) po homologni transplantaciji hematopoetskih celic.

Dveletni delež celokupnega preživetja je bil 61,9 % (95 % IZ: od 51,1 do 72,7 %). Po dveh letih je bila kumulativna incidenca UNP 11,3 % (95 % IZ: od 5,5 do 19,3 %) in recidiva ali napredovanja od homologne transplantacije hematopoetskih celic 43,8 % (95 % IZ: od 31,1 do 55,7 %). Ocena 2-letnega preživetja brez bolezni (DFS) po Kaplan-Meierju je bila 49,9 % (95 % IZ: od 32,6 do 72,7 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Raziskovali so farmakokinetiko busulfana. Podatki o biotransformaciji in izločanju temeljijo na peroralni uporabi busulfana.

Farmakokinetika pri odraslih

Absorpcija

Farmakokinetiko intravensko uporabljenega busulfana so preučevali pri 124 bolnikih, ki jih je bilo možno oceniti, po 2-urni intravenski infuziji, do skupno 16 odmerkov v obdobju 4 dni. Po intravenski infuziji busulfana so dosegli takojšnjo in popolno razpoložljivost odmerka. Med primerjavo plazemskih koncentracij po peroralni in intravenski uporabi busulfana, pri odraslih bolnikih (odmerek 1 mg/kg in 0,8 mg/kg) so opazili podobno prisotnost učinkovine v krvi. Med farmakokinetično analizo, izvedeno pri 102 bolnikih, so znotraj populacije ugotovili nizko inter- (CV = 21 %) in intravariabilnost (CV = 12 %) bolnikov pri izpostavitvi busulfanu.

Porazdelitev

Končni volumen porazdelitve V_z je bil med 0,62 in 0,85 l/kg.

Koncentracije busulfana v cerebrospinalni tekočini lahko primerjamo s tistimi v plazmi, čeprav te koncentracije verjetno niso zadostne za antineoplastični učinek.

Reverzibilna vezava na plazemske beljakovine je bila približno 7 %, medtem ko je bila ireverzibilna vezava, predvsem na albumin, približno 32 %.

Biotransformacija

Busulfan se presnavlja predvsem preko konjugacije z glutationom (spontano ali pa pod vplivom glutation-S-transferaze). Glutationski konjugat se nato z oksidacijo razgradi v jetrih. Noben od presnovkov naj ne bi pomembno prispeval k učinkovitosti ali toksičnosti.

Izločanje

Skupni plazemski očistek je bil med 2,25 in 2,74 ml/min/kg. Končni razpolovni čas je bil med 2,8 in 3,9 ure.

Približno 30 % uporabljenega odmerka se v 48 urah izloči z urinom, od tega 1 % v obliki nespremenjenega busulfana. Izločanje z blatom je zanemarljivo. Vzrok za nepopoln izkoristek je lahko ireverzibilna vezava na beljakovine. Prispevek dolgoobstoynih presnovkov ni izključen.

Linearnost/Nelinearnost

Po intravenski uporabi busulfana v odmerkih do 1 mg/kg so dokazali, da je izpostavljenost busulfanu naraščala sorazmerno z odmerkom.

V primerjavi s shemo odmerjanja štirikrat na dan, dosega shema odmerjanja enkrat dnevno višjo najvišjo koncentracijo, je ne spremlja kopičenje zdravila in ima obdobje izpiranja (brez koncentracije busulfana v obtoku) med zaporednimi uporabami. Pregled literature omogoča primerjavo farmakokinetičnih zaporedij, opravljenih bodisi znotraj ene študije, bodisi med študijami, in je pokazal nespremenjene, od odmerka neodvisne, farmakokinetične parametre, ne glede na odmerjanje ali razpored uporabe. Zdi se, da je priporočeni odmerek intravenskega busulfana v posamezni infuziji (3,2 mg/kg) ali v 4 deljenih infuzijah (0,8 mg/kg) zagotovil enakovredno dnevno izpostavljenost v plazmi, s podobno inter- in intraindividualno variabilnostjo. Zato se nadzor AUC intravenskega busulfana znotraj terapevtskega okna ni spremenil, prikazana pa je bila podobna ciljna zmogljivost obeh razporedov.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Literatura o busulfanu priporoča terapevtsko AUC območje med 900 in 1.500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$, na uporabo (kar ustreza dnevni izpostavljenosti med 3.600 in 6.000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). Med kliničnimi preskušnji z intravensko uporabo busulfana v odmerku 0,80 mg/kg, štirikrat dnevno, je bilo 90 % bolnikov pod zgornjo mejo AUC (površine pod krivuljo) (1.500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$) in vsaj 80 % bolnikov je bilo znotraj ciljnega terapevtskega območja (med 900 in 1.500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). Podoben ciljni delež je bil dosežen z dnevno izpostavljenostjo od 3.600 do 6.000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$, po uporabi intravenskega busulfana v odmerku 3,2 mg/kg, enkrat na dan.

Posebne populacije

Okvara jeter ali ledvic

Učinki okvare ledvic na delovanje intravensko uporabljenega busulfana še niso bili ocenjeni.

Učinki okvare jeter na delovanje intravensko uporabljenega busulfana še niso bili ocenjeni. Vendar pa pri tej skupini bolnikov obstaja povečano tveganje toksičnosti za jetra.

Glede na razpoložljive podatke o intravenski uporabi busulfana pri bolnikih, starejših od 60 let, starost ne vpliva na očistek busulfana.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih manj od 6 mesecev do 17 let, so ugotovili stalno nihanje očistka v intervalu med 2,52 in 3,97 ml/min/kg. Končni razpolovni čas je bil med 2,24 in 2,5 h.

Odstopanja pri izpostavljenosti v plazmi so bila med bolniki manjša od 20 %, pri posameznem bolniku pa manjša od 10 %.

Populacijska farmakokinetična analiza je bila izvedena pri skupini 205 otrok, z ustrežno zastopanostjo glede na telesno maso (3,6-62,5 kg) ter glede na biološke in bolezenske značilnosti (maligne in benigne bolezni) in je zato reprezentativna za visoko heterogenost otrok, podvrženih HPTC. Ta študija je pokazala prevladujoč vpliv telesne mase v primerjavi s vplivom telesne površine ali starosti, na farmakokinetično variabilnost busulfana pri otrocih.

Priporočeno odmerjanje zdravila pri otrocih je podrobno navedeno v poglavju 4.2 in omogoča, da od 70 % do 90 % otrok s telesno maso ≥ 9 kg doseže terapevtsko okno (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). Pri otrocih s telesno maso < 9 kg je bila opažena večja variabilnost, ki je povzročila, da je 60 % otrok doseglo

terapevtsko okno (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). Pri 40 % otrok z maso < 9 kg, izven ciljnega območja, je bil AUC enakomerno porazdeljen pod ali nad ciljnim omejitvami, to je 20 % < 900 in 20 % > 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$ po odmerku 1 mg/kg. Zaradi tega je priporočljivo pri otrocih s telesno maso < 9 kg spremljati plazemske koncentracije busulfana (terapevtsko spremljanje zdravila), ker lahko z uravnavanjem odmerka izboljšamo ciljno učinkovitost busulfana, kar še posebej velja za izjemno majhne otroke in novorojenčke.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Uspešna presaditev pri vseh bolnikih v preskušanjih II. faze kaže na ustreznost ciljnih vrednosti AUC. Pogostnost veno-okluzivne bolezni (VOD) ni bila povezana s preveliko izpostavljenostjo. FK/FD razmerje so opazili med stomatitisom in vrednostmi AUC pri avtolognih bolnikih, ter med povišanjem vrednosti bilirubina in vrednostmi AUC pri analizi združenih podatkov avtolognih in alogenskih bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Busulfan je mutagen in klastogen. Busulfan je bil mutagen pri bakteriji *Salmonella typhimurium*, vinski mušici (*Drosophila melanogaster*) in ječmenu. Busulfan je povzročil kromosomske aberacije *in vitro* (pri celicah glodavcev in pri človeških celicah) ter *in vivo* (pri glodavcih in človeku). V celicah bolnikov, ki so peroralno prejeli busulfan, so opazili različne kromosomske aberacije.

Busulfan sodi med snovi, ki so zaradi načina delovanja potencialno rakotvorne. IARC je na osnovi podatkov pri človeku uvrstila busulfan med rakotvorne snovi. WHO je ugotovila, da obstaja vzročna razmerje med izpostavljenostjo busulfanu in rakom. Razpoložljivi podatki pri živalih potrjujejo rakotvorni potencial busulfana. Intravenska uporaba busulfana pri miših je pomembno povečala pojavnost tumorjev priželjca in jajčnikov.

Busulfan je teratogen pri podganah, miših in kuncih. Med malformacije in anomalije so sodile pomembne spremembe mišično-skeletnega sistema, pridobivanje na telesni masi in velikosti. Pri brejih podganah je uporaba busulfana povzročila neplodnost moških in ženskih mladičev zaradi odsotnosti germinalnih celic v testisih in jajčnikih. Raziskave so pokazale, da busulfan povzroča neplodnost pri glodavcih. Busulfan je pri samicah podgan uničil oocite; pri samcih podgan in hrčkov pa je povzročil neplodnost.

Ponavljajoči odmerki DMA so povzročili znake jetrne toksičnosti; najprej je prišlo do povečanega izločanja serumskih encimov in nato do histopatoloških sprememb jetrnih celic. Višji odmerki lahko povzročijo jetrno nekrozo. Okvare jeter lahko opazimo že po enkratni izpostavitvi visokemu odmerku.

DMA je teratogen pri podganah. Med organogenezo so odmerki DMA 400 mg/kg/dan povzročili pomembne anomalije v razvoju. Med malformacije so sodile resne anomalije srca in/ali velikih žil: truncus arteriosus in odsotnost Botallovega voda, koarktacija pljučnega debla in pljučnih arterij ter intraventrikularne okvare srca. Med preostale pogoste anomalije sodi volčje žrelo, ansarka in anomalije vretenc ter reber. DMA zmanjšuje plodnost samcev in samic pri glodavcih. Enkratni subkutani odmerek 2,2 g/kg v četrtem dnevu brejosti je prekinil brejost pri 100 % testiranih samic hrčkov. Pri podganah je 9-dnevno odmerjanje DMA v odmerku 450 mg/kg/dan povzročilo neaktivno spermatogenezo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dimetilacetamid
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Zaradi inkompatibilnosti, pri uporabi busulfana ne uporabljajte komponent infuzijskega sistema, ki vsebujejo polikarbonate.

6.3 Rok uporabnosti

Viale

2 leti

Razredčena raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo, po redčenju s 5 % raztopino glukoze ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje, sta dokazani:

- do 8 ur (vključno s časom infuzije) po redčenju, če je bila raztopina shranjena pri temperaturi $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$,

- do 12 ur po redčenju, če je bila raztopina shranjena pri temperaturi med 2 in 8 °C in nato 3 ure pri temperaturi $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ (vključno s časom infuzije).

Z mikrobiološkega stališča je potrebno zdravilo uporabiti takoj po redčenju.

Če raztopine ne uporabite takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne smejo presegati zgoraj omenjenih pogojev, če je redčenje opravljeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Razredčene raztopine ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v prozornih, brezbarvnih steklenih vialah (steklo tipa I) s teflonsko prevlečenim gumijastim zamaškom in zapečatenih z aluminijско snemno (flip-off) zaporko. Vsaka vijala je ovita s skrčljivim plastičnim filmom.

Pakiranje

Eno pakiranje, ki vsebuje 8 vial (8 škatel z eno vialo).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava zdravila Busulfan Fresenius Kabi

Upoštevati morate ustrezne postopke za ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku.

Vsi postopki prenašanja zdravila zahtevajo strogo upoštevanje aseptičnih postopkov, po možnosti uporabo komore z vertikalnim laminarnim pretokom zraka.

Kot pri vseh citotoksičnih spojinah, morate biti pri ravnanju z busulfanom in pri njegovi pripravi previdni:

- Priporočena je uporaba rokavic in zaščitnih oblačil.
- Če koncentrat ali razredčena raztopina busulfana pride v stik s kožo ali sluznico, ju je takoj potrebno temeljito sprati z vodo.

Izračun količine zdravila Busulfan Fresenius Kabi, ki ga morate razredčiti, in tekočine za redčenje

Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi je potrebno pred uporabo razredčiti z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali s 5 % raztopino glukoze za injiciranje.

Količina redčila mora biti desetkratni volumen zdravila Busulfan Fresenius Kabi. Tako zagotovimo končno koncentracijo busulfana približno 0,5 mg/ml. Na primer:

Količino zdravila Busulfan Fresenius Kabi in redčila za uporabo lahko izračunamo na naslednji način: za bolnika, ki tehta Y kg:

- Količina zdravila Busulfan Fresenius Kabi:

$(Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}) / (6 \text{ (mg/kg)}) = A \text{ ml zdravila Busulfan Fresenius Kabi, ki ga morate redčiti}$

Y: telesna masa bolnika v kilogramih

D: odmerek busulfana (glejte poglavje 4.2)

- Količina redčila:

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

Za pripravo končne raztopine za infundiranje dodajte (A) ml zdravila Busulfan Fresenius Kabi v (B) ml redčila (0,9 % raztopina natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali 5 % raztopina glukoze za injiciranje).

Priprava raztopine za infundiranje

- Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi mora pripraviti usposobljen zdravstveni delavec/delavka v sterilnih pogojih. Z ne-polikarbonatno brizgo, na kateri je nameščena igla:
 - izračunan volumen zdravila Busulfan Fresenius Kabi morate odstraniti iz viala,
 - vsebino brizge morate prestaviti v vrečko (ali brizgo) za intravensko uporabo, v katero ste prej že dali izračunano količino izbranega redčila. Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi morate vedno dodajati v redčilo in ne redčila v zdravilo Busulfan Fresenius Kabi. Zdravila Busulfan Fresenius Kabi ne smete dati v intravensko vrečko, v kateri ni 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali 5 % raztopine glukoze za injiciranje.
- Vrečko z razredčeno raztopino morate temeljito premešati z nekajkratnim obračanjem.

Po redčenju 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 0,5 mg busulfana.

Razredčeno zdravilo Busulfan Fresenius Kabi je prozorna, brezbarvna raztopina.

Navodila za uporabo

Pred in po vsaki infuziji izperite katetrsko cev s približno 5 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali 5 % raztopine glukoze za injiciranje.

Preostalega zdravila ne smete izpirati v ceveh med uporabo, saj hitre infuzije busulfana še niso preizkusili in ni priporočena.

Infuzija celotnega predpisanega odmerka busulfana mora trajati dve ali tri ure, odvisno od pripravljalne sheme.

Majhne količine lahko damo v dveh urah s črpalko na brizgo. V tem primeru je treba uporabiti komplete za infundiranje z najmanjšim možnim volumnom za izpiranje (tj. 0,3-0,6 ml), pri katerih najprej sistem splaknemo z majhno količino busulfana pred dejanskim infundiranjem busulfana

(izpiranje), in nato po končanem infundiranju sistem splaknemo z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali s 5 % raztopino glukoze za injiciranje.

Busulfan se ne sme uporabljati sočasno z drugimi intravenskimi raztopinami.

Pri uporabi busulfana ne smete uporabljati komponent infuzijskega sistema, ki vsebujejo polikarbonate.

Uporabiti smete le bistro raztopino, brez delcev.

Busulfan je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/951/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22.07.2014

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 06. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve o oddaji PSUR so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh naknadnih spremembah, objavljene na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJI KARTON, ki vsebuje 8 vial****1. IME ZDRAVILA**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
busulfan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml koncentrata vsebuje 6 mg busulfana, po redčenju je koncentracija busulfana 0,5 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dimetilacetamid in makrogol 400.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

8 vial po 10 ml

60 mg v vsaki viali

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično zdravilo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/951/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

KARTON, ki vsebuje 1 vialo

1. IME ZDRAVILA

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje
busulfan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml koncentrata vsebuje 6 mg busulfana, po redčenju je koncentracija busulfana 0,5 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dimetilacetamid in makrogol 400.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala z 10 ml.

60 mg v vsaki viali

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično zdravilo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/951/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

< Navedba smiselno ni potrebna.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

< Navedba smiselno ni potrebna.>

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml sterilni koncentrat
busulfan
intravenska uporaba po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično zdravilo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje busulfan

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Busulfan Fresenius Kabi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Busulfan Fresenius Kabi
3. Kako uporabljati zdravilo Busulfan Fresenius Kabi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Busulfan Fresenius Kabi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Busulfan Fresenius Kabi in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo vsebuje aktivno učinkovino busulfan, ki spada v skupino zdravil, imenovanih alkilirajoče učinkovine. Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi uniči izvorni kostni mozeg bolnika pred presaditvijo.

Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi se uporablja pri odraslih, novorojenčkih, pri otrocih in mladostnikih kot **terapija pred presaditvijo**.

Pri odraslih se zdravilo Busulfan Fresenius Kabi uporablja v kombinaciji s ciklofosfamidom ali fludarabinom.

Pri novorojenčkih, otrocih in mladostnikih se zdravilo Busulfan Fresenius Kabi uporablja v kombinaciji s ciklofosfamidom ali z melfalanom.

To zdravilo boste prejeli kot pripravljalo terapijo pred presaditvijo kostnega mozga ali krvotvornih progenitorskih celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Busulfan Fresenius Kabi

Ne uporabljajte zdravila Busulfan Fresenius Kabi:

- če ste alergični na busulfan ali katero koli drugo sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6,
- če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi je močno citotoksično zdravilo, ki zelo zmanjša število krvnih celic. Ob priporočenih odmerkih je to želeni učinek. Zaradi tega boste pod skrbnim nadzorom.

Obstaja možnost, da bo uporaba zdravila Busulfan Fresenius Kabi povečala tveganje za nastanek drugega malignega obolenja v prihodnosti. Povejte zdravniku če:

- imate težave z jetri, ledvicami, srcem ali pljuči,
- ste kdaj imeli epileptične napade,
- trenutno jemljete druga zdravila.

Po presaditvi krvotvornih celic (HCT – *hematopoietic cell transplantation*) in zdravljenju z velikimi odmerki v kombinaciji z drugimi zdravili se lahko oblikujejo krvni strdki v majhnih krvnih žilah.

Druga zdravila in zdravilo Busulfan Fresenius Kabi

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi lahko medsebojno učinkuje z drugimi zdravili.

Bodite posebej previdni, če jemljete itrakonazol in metronidazol (za zdravljenje določenih vrst okužb) ali ketobemidon (za lajšanje bolečin) ali deferasiroks (zdravilo, ki se uporablja za odstranjevanje odvečnega železa v telesu). Sočasna uporaba s temi zdravili lahko poveča neželene učinke.

Bodite zelo previdni pri uporabi paracetamola 72 ur pred uporabo ali sočasno z uporabo zdravila Busulfan Fresenius Kabi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden prejmete zdravilo Busulfan Fresenius Kabi. Ženske, ki prejemajo zdravilo Busulfan Fresenius Kabi, ne smejo biti noseče med zdravljenjem in ne smejo zanositi še do 6 mesecev po zdravljenju.

Ženske morajo prekiniti z dojenjem pred začetkom zdravljenja z zdravilom Busulfan Fresenius Kabi.

Če kateri koli od partnerjev prejema zdravilo Busulfan Fresenius Kabi, morata poskrbeti za ustrezno kontracepcijo.

Po zdravljenju z zdravilom Busulfan Fresenius Kabi se lahko zgodi, da ne boste mogli več zanositi (neplodnost). Če vas skrbi, da ne boste mogli imeti otroka, se pred začetkom zdravljenja o tem posvetujte z zdravnikom. Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi lahko izzove tudi znake menopavze in lahko prepreči začetek pubertete pri deklicah.

Moškim, ki prejemajo zdravilo Busulfan Fresenius Kabi, svetujemo, naj ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po zdravljenju.

3. Kako uporabljati zdravilo Busulfan Fresenius Kabi

Odmerek in uporaba:

Odmerek busulfana vam bodo preračunali glede na vašo telesno maso.

Pri odraslih:

Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi v kombinaciji s ciklofosamidom

- Priporočeni odmerek zdravila Busulfan Fresenius Kabi je 0,8 mg/kg.
- Vsaka infuzija bo trajala 2 uri.
- Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi boste prejemali na vsakih 6 ur, 4 dni zaporedoma pred presaditvijo.

Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi v kombinaciji s fludarabinom

- Priporočeni odmerek zdravila Busulfan Fresenius Kabi je 3,2 mg/kg.
- Vsaka infuzija bo trajala 3 ure.
- Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi boste prejemali enkrat dnevno, 2 ali 3 dni zaporedoma pred presaditvijo.

Pri novorojenčkih, otrocih in mladostnikih (od 0 do 17 let):

Priporočeni odmerek zdravila Busulfan Fresenius Kabi v kombinaciji s ciklofosfamidom ali melfalanom je odvisen od telesne mase in je v razponu med 0,8 in 1,2 mg/kg.

Zdravila, ki jih boste prejeli pred uporabo zdravila Busulfan Fresenius Kabi:

Preden boste prejeli zdravilo Busulfan Fresenius Kabi, boste prejeli še:

- antikonvulzivna zdravila, za preprečitev epileptičnih napadov (fenitoin ali benzodiazepine) in
- antiemetična zdravila, za preprečitev bruhanja.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki:

Najresnejši neželeni učinki zdravljenja z busulfanom ali postopka presaditve so zmanjšanje števila krvnih celic v krvnem obtoku (želeni učinek zdravila, ki vas pripravi na transplantacijsko infuzijo), okužba, motnje v delovanju jeter (vključno z blokirano jetrno veno), reakcija presadka proti gostitelju (presadek napade vaše telo) in pljučni zapleti. Takoj povejte zdravniku, če se vam pojavi kateri od naslednjih simptomov. Zdravnik bo redno spremljal število krvnih celic in jetrne encime, da bi odkril te učinke in primerno ukrepal.

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

Kri: zmanjšanje števila krvnih celic (rdečih in belih) ter trombocitov v krvnem obtoku. **Infekcije.**

Živčni sistem: nespečnost, tesnoba, omotica in depresija. **Prehrana:** izguba teka, zmanjšanje količine magnezija, kalcija, kalija, fosfata in albumina v krvi ter povišanje sladkorja v krvi. **Srce:** povišan srčni utrip, dvig ali padec krvnega tlaka, vazodilatacija (razširjenje krvnih žil) in krvni strdki. **Dihala:** kratka sapa, izcedek iz nosu (rinitis), vneto grlo, kašelj, kolcanje, krvavitve iz nosu, neobičajni zvoki pri dihanju. **Prebavila:** slabost, vnetje ustne sluznice, bruhanje, bolečina v trebuhu, driska, zaprtje, zgaga, bolečine v zadnjiku, tekočina v trebuhu. **Jetra:** povečanje jeter, zlatenica, zaprtje jetrne vene. **Koža:** izpuščaji, srbenje, izpadanje las. **Mišice in kosti:** bolečine v hrbtu, mišicah in sklepih. **Ledvice:** povečanje kreatininskega očistka, bolečine pri uriniranju, zmanjšana količina urina in kri v urinu.

Splošno: povišana telesna temperatura, glavobol, oslabelelost, mrzlica, bolečina, alergijske reakcije, edem, bolečina ali vnetje na mestu vboda, bolečina v prsih, vnetje sluznic. **Preiskave:** povišane vrednosti jetrnih encimov in povečanje telesne teže.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

Živčni sistem: zmedenost, boleznj živčevja. **Prehrana:** nizka koncentracija natrija v krvi. **Srce:** spremembe in nepravilnosti srčnega utripa, zadrževanje tekočine ali vnetje okrog srca, zmanjšan srčni iztis. **Dihala:** povečana frekvenca dihanja, dihalna odpoved, alveolarne krvavitve, astma, ohlapnost manjših delov pljuč, nabiranje tekočine okrog pljuč. **Prebavila:** vnetje sluznice požiralnika, paraliza črevesja, bruhanje krvi. **Koža:** motnje obarvanosti kože, rdečica kože, luščenje kože. **Ledvice:** povečana količina dušikovih spojin v krvnem obtoku, zmerno zmanjšano delovanje ledvic, ledvična motnja.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100):

Živčni sistem: delirij, nervoza, prividi, nemirnost, nenormalno delovanje možganov, možganske krvavitve in epileptični napadi. **Srce:** zamašitev femoralne arterije, dodatni utripi srca, zmanjšan srčni utrip, difuzno prepuščanje tekočine iz kapilar (majhne krvne žile). **Dihala:** zmanjšana koncentracija kisika v krvi. **Prebavila:** krvavitve v želodcu in/ali črevesju.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Disfunkcija spolnih žlez.

Bolezni očesne leče, vključno s sivo mreno (katarakta) in motnjami vida (tanjšanje roženice).

Simptomi menopavze in neplodnost pri ženskah.

Možganski absces, vnetje kože, splošna okužba.
Bolezni jeter.
Povišanje laktat-dehidrogenaze v krvi.
Povišanje sečne kisline in sečnine v krvi.
Nepopoln razvoj zobovja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Busulfan Fresenius Kabi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in na škatli poleg oznake EXP.

Neodprte vial:

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Razredčena raztopina:

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo, po redčenju s 5 % raztopino glukoze ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje, sta dokazani do 8 ur (vključno s časom infuzije) po redčenju, če je bila raztopina shranjena pri temperaturi 25 °C ± 2 °C, ali do 12 ur po redčenju, če je bila raztopina shranjena pri temperaturi med 2 in 8 °C in nato 3 ure pri temperaturi 25 °C ± 2 °C (vključno s časom infuzije). Ne zamrzujte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Busulfan Fresenius Kabi

- Zdravilna učinkovina je busulfan. En ml koncentrata vsebuje 6 mg busulfana (60 mg v eni viali). Po redčenju: 1 ml raztopine vsebuje približno 0,5 mg busulfana.
- Pomožni snovi sta dimetilacetamid in makrogol 400.

Izgled zdravila Busulfan Fresenius Kabi in vsebina pakiranja

Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi je koncentrat za raztopino za infundiranje. Razredčeno zdravilo Busulfan Fresenius Kabi je bistra, brezbarvna, viskozna raztopina v brezbarvnih, steklenih vialah. Vsaka viala vsebuje 60 mg busulfana. Vsaka vijala je ovita s skrčljivim plastičnim filmom.

Vsaka viala vsebuje 10 ml koncentrata.

Pakiranje

1 pakiranje, ki vsebuje 8 vial (8 škatel z eno vialo).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

NAVODILA ZA PRIPRAVO

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje busulfan

Pred pripravo in uporabo zdravila Busulfan Fresenius Kabi preberite to navodilo.

1. OBLIKA

Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi je na voljo kot bistra, brezbarvna, viskozna raztopina v prozornih, brezbarvnih, steklenih vialah (steklo tipa I) s prostornino 10 ml. Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi je potrebno pred uporabo razredčiti.

2. PRIPOROČILA ZA VARNO RAVNANJE

Upoštevati morate ustrezne postopke za ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku. Vsi postopki prenašanja zdravila zahtevajo strogo upoštevanje aseptičnih postopkov, po možnosti uporabo komore z vertikalnim laminarnim pretokom zraka.

Kot pri vseh citotoksičnih spojinah, morate biti pri ravnanju z busulfanom in pri njegovi pripravi previdni:

- Priporočena je uporaba rokavic in zaščitnih oblačil.
- Če koncentrat ali razredčena raztopina busulfana pride v stik s kožo ali sluznico, ju je takoj potrebno temeljito sprati z vodo.

Izračun količine zdravila Busulfan Fresenius Kabi, ki ga morate razredčiti, in tekočine za redčenje
Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi je potrebno pred uporabo razredčiti z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali s 5 % raztopino glukoze za injiciranje.

Količina redčila mora biti desetkratni volumen zdravila Busulfan Fresenius Kabi. Tako zagotovimo končno koncentracijo busulfana približno 0,5 mg/ml.

Količino zdravila Busulfan Fresenius Kabi in redčila za uporabo lahko izračunamo na naslednji način: za bolnika, ki tehta Y kg:

- Količina zdravila Busulfan Fresenius Kabi:

$(Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}) / (6 \text{ (mg/kg)}) = A \text{ ml zdravila Busulfan Fresenius Kabi, ki ga morate redčiti}$

Y: telesna masa bolnika v kilogramih

D: odmerek busulfana (glejte poglavje 4.2)

- Količina redčila:

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

Za pripravo končne raztopine za infundiranje dodajte (A) ml zdravila Busulfan Fresenius Kabi v (B) ml redčila (0,9 % raztopina natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali 5 % raztopina glukoze za injiciranje).

Priprava raztopine za infundiranje

Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi mora pripraviti usposobljen zdravstveni delavec/delavka v sterilnih

pogojih.

- Z ne-polikarbonatno brizgo, na kateri je nameščena igla:

- izračunan volumen zdravila Busulfan Fresenius Kabi morate odstraniti iz vial,

- vsebino brizge morate prestaviti v vrečko (ali brizgo) za intravensko uporabo, v katero ste prej že dali izračunano količino izbranega redčila. Zdravilo Busulfan Fresenius Kabi morate vedno dodajati v redčilo in ne redčila v zdravilo Busulfan Fresenius Kabi. Zdravila Busulfan Fresenius Kabi ne smete dati v vrečko, v kateri ni 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali 5 % raztopine glukoze za injiciranje.

- Vrečko z razredčeno raztopino morate temeljito premešati z nekajkratnim obračanjem.

Po redčenju 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 0,5 mg busulfana.

Razredčeno zdravilo Busulfan Fresenius Kabi je prozorna, brezbarvna raztopina.

Navodila za uporabo

Pred in po vsaki infuziji izperite katetrsko cev s približno 5 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali 5 % raztopine glukoze za injiciranje.

Preostalega zdravila ne smete izpirati v ceveh med uporabo, saj hitre infuzije busulfana še niso preizkusili in ni priporočena.

Infuzija celotnega predpisanega odmerka busulfana mora trajati dve ali tri ure, odvisno od pripravljalne sheme.

Majhne količine lahko damo v dveh urah s črpalko na brizgo. V tem primeru je treba uporabiti komplete za infundiranje z najmanjšim možnim volumnom za izpiranje (tj. 0,3-0,6 ml), pri katerih najprej sistem splaknemo z majhno količino busulfana pred dejanskim infundiranjem busulfana (izpiranje), in nato po končanem infundiranju sistem splaknemo z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali s 5 % raztopino glukoze za injiciranje.

Busulfan se ne sme uporabljati sočasno z drugimi intravenskimi raztopinami.

Zaradi inkompatibilnosti, pri uporabi busulfana ne uporabljajte komponent infuzijskega sistema, ki vsebujejo polikarbonate.

Samo za enkratno uporabo. Uporabiti smete le bistro raztopino, brez delcev.

Skladiščenje

Neodprte vial:

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Razredčena raztopina:

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo, po redčenju s 5 % raztopino glukoze ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje, sta dokazani do 8 ur (vključno s časom infuzije) po redčenju, če je bila raztopina shranjena pri temperaturi 25 °C ± 2 °C, ali do 12 ur po redčenju, če je bila raztopina shranjena pri temperaturi med 2 in 8 °C in nato 3 ure pri temperaturi 25 °C ± 2 °C (vključno s časom infuzije).

Z mikrobiološkega stališča je potrebno zdravilo uporabiti takoj po redčenju.

Če raztopine ne uporabite takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne smejo presegati zgoraj omenjenih pogojev, če je redčenje opravljeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

Razredčene raztopine ne zamrzujte.

3. POSTOPEK ZA USTREZNO ODSTRANJEVANJE

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.