

 29. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Busulfan "Zentiva", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31058

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Busulfan "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Én ml koncentrat indeholder 6 mg busulfan (60 mg i 10 ml).

Efter fortynding: 1 ml opløsning indeholder 0,5 mg busulfan.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Busulfan efterfulgt af cyclophosphamid (BuCy2) er indiceret som konditionerende behandling før konventionel transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller (HPCT) til voksne patienter, når kombinationen anses for at være det bedste behandlingsvalg.

Busulfan efterfulgt af cyclophosphamid (BuCy4) eller melphalan (BuMel) er indiceret som konditionerende behandling før konventionel transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller til pædiatriske patienter.

**4.2 Dosering og administration**

Administration af busulfan skal superviseres af en læge med erfaring i konditionerende behandling før transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller.

Busulfan administreres før transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller (HPCT).

Dosering

*Busulfan i kombination med cyclophosphamid eller melphalan*

*Voksne*

Den anbefalede dosis og behandlingsplan er:

* 0,8 mg/kg legemsvægt (BW) busulfan som 2 timers infusion hver 6. time 4 dage i træk, dvs. i alt 16 doser
* efterfulgt af cyclophosphamid 60 mg/kg/dag i to dage, som først indledes, når der er forløbet mindst 24 timer efter den 16. dosis busulfan (se pkt. 4.5).

*Pædiatrisk population (0 til 17 år)*

Den anbefalede dosis busulfan er følgende:

|  |  |
| --- | --- |
| Faktisk legemsvægt (kg) | Busulfan-dosis (mg/kg) |
| < 9 | 1,0 |
| 9 til < 16 | 1,2 |
| 16 til 23 | 1,1 |
| > 23 til 34 | 0,95 |
| > 34 | 0,8 |

efterfulgt af:

* 4 cykler a 50 mg/kg legemsvægt (BW) cyclophosphamid (BuCy4) eller
* en enkelt administration af 140 mg/m² melphalan (BuMel) der først indledes 24 timer efter den 16. dosis busulfan (se pkt. 4.5).

Busulfan administreres som 2 timers infusion hver 6. time 4 dage i træk, så der opnås i alt 16 doser før cyclophosphamid eller melphalan og transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller (HPCT).

*Ældre patienter*

Patienter over 50 år (n=23) er blevet behandlet med succes med busulfan uden dosisjustering. Der er dog kun begrænset information om sikkerheden ved anvendelse af busulfan til patienter over 60 år. Der skal anvendes samme dosis (se pkt. 5.2) til ældre som til voksne (< 50 år).

*Adipøse patienter*

*Voksne*

For adipøse patienter skal det overvejes, om doseringen bør baseres på en justeret idealvægt (AIBW).

Idealvægten (IBW) beregnes som følger:

IBW mænd (kg) =50+0,91×(højde i cm-152).

IBW kvinder (kg) =45+0,91×(højde i cm-152).

Justeret idealvægt (AIBW) beregnes som følger:

AIBW = IBW+0,25×(faktisk legemsvægt - IBW).

*Pædiatrisk population*

Lægemidlet bør ikke anvendes til adipøse børn og unge med en BMI (kg/m²) > 30 kg/m², før yderligere data foreligger.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført studier omfattende patienter med nedsat nyrefunktion, men da busulfan udskilles i moderat omfang med urinen, anbefales dosisjustering ikke hos disse patienter. Det anbefales dog at udvise forsigtighed (se pkt 4.8 og 5.2).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Busulfan og busulfan er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Det anbefales at udvise forsigtighed, specielt hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.4).

Administration

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering eller administration af lægemidlet*

Busulfanskal fortyndes før indgift. Slutkoncentrationen skal være ca. 0,5 mg busulfan/ml. Busulfan skal gives som intravenøs infusion via centralt venekateter.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Busulfan må ikke gives som hurtig intravenøs injektion, bolus eller perifer injektion.

Alle patienter bør præmedicineres med antikonvulsiva for at forhindre kramper, som er indberettet efter busulfan i høje doser.

Det anbefales at administrere antikonvulsiva fra 12 timer før busulfan til 24 timer efter sidste busulfan-dosis.

I studierne fik voksne og pædiatriske patienter enten phenytoin eller benzodiazepiner profylaktisk mod kramper (se pkt. 4.4 og 4.5).

Der bør gives antiemetika før første busulfan-dosis og fortsættes hermed efter et fast skema under behandlingen i overensstemmelse med almindelig praksis.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandlingen med busulfan i den anbefalede dosis og ifølge behandlingsplanen bevirker omfattende myelosuppression hos alle patienter. Patienten kan udvikle svær granulocytopeni, trombocytopeni, anæmi eller en kombination deraf. Der skal monitoreres med hyppig måling af komplet blodstatus inklusive differentialtælling af leukocytter og trombocyttal under behandlingen og indtil helbredelse er indtrådt.

Profylaktisk eller empirisk brug af midler mod infektionssygdomme (antibiotika, antimykotika, antivirale midler) bør overvejes til profylakse og behandling af infektioner i løbet af perioden med neutropeni. Der bør anvendes midler til understøttelse af trombocyt- og erytrocyttallet samt vækstfaktorer såsom granulocytkolonistimulerende middel (G-CSF) efter medicinsk behov.

Absolut neutrofiltal < 0,5x109/l ved en median på 4 dage efter transplantationen optrådte hos 100 % af de voksne patienter og var normaliseret ved en median på 10 og 13 dage efter henholdsvis autolog og allogen transplantation (median for neutropeniperiode henholdsvis 6 og 9 dage). Trombocytopeni (< 25x109/l eller behov for trombocyttransfusion) forekom ved median 5-6 dage hos 98 % af patienterne. Anæmi (hæmoglobin < 8,0 g/dl) forekom hos 69 % af patienterne.

Absolut neutrofiltal < 0,5x109/l ved en median på 3 dage efter transplantationen optrådte hos 100 % af de pædiatriske patienter og varede 5 og 18,5 dage efter henholdsvis autolog og allogen transplantation. Trombocytopeni (< 25x109/l eller behov for trombocyt­transfusion) forekom hos 100 % af de pædiatriske patienter. Anæmi (hæmoglobin < 8,0 g/dl) forekom hos 100 % af patienterne.

Hos børn < 9 kg kan monitorering af det terapeutiske lægemiddel være berettiget, særligt hos meget små børn og nyfødte; bør vurderes fra sag til sag (se pkt. 5.2).

Fanconis anæmiceller er overfølsomme over for krydsbindende midler. Der er kun begrænset klinisk erfaring med anvendelse af busulfan som en del af et konditionerende regimen inden HPCT hos børn med Fanconis anæmi. Busulfan skal derfor anvendes med forsigtighed til denne type patienter.

Nedsat leverfunktion

Busulfan og busulfan er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Busulfan metaboliseres hovedsageligt via leveren, og der skal derfor udvises forsigtighed, når busulfan anvendes til patienter med nedsat leverfunktion, specielt patienter med svær nedsættelse. Det anbefales at monitorere aminotransferase, alkalisk fosfatase og bilirubin i serum regelmæssigt hos denne patientgruppe i 28 dage efter transplantationen med henblik på tidlig påvisning af eventuel hepatotoksicitet.

Leversygdom med veneokklusion er en alvorlig komplikation, som kan forekomme under behandling med busulfan. Patienter, som tidligere har fået stråleterapi i et omfang, som var større end eller svarede til 3 behandlingsforløb med kemoterapi, eller som tidligere har fået transplantation af progenitorceller, kan være i højrisikogruppen (se pkt. 4.8).

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af paracetamol før (under 72 timer) eller samtidig med busulfan, da dette muligvis vil nedsætte metaboliseringen af busulfan (se pkt. 4.5).

Som dokumenteret i kliniske studier oplevede ingen af de behandlede patienter hjertetamponade eller anden specifik kardiotoksicitet med forbindelse til busulfan. Hjertefunktionen skal dog kontrolleres regelmæssigt hos patienter, der får busulfan (se pkt. 4.8).

I busulfan-studier er der forekommet shocklunge - acute respiratory distress syndrome med efterfølgende respirationssvigt forbundet med interstitiel lungefibrose hos en patient, som afgik ved døden, om end det ikke var muligt at påvise en klar ætiologi. Endvidere kan busulfan muligvis inducere lungetoksicitet i tilgift til påvirkningen fra andre cytostatiske midler. Opmærksomheden bør derfor rettes mod dette pulmonale problem hos patienter, der tidligere har fået mediastinal eller pulmonal stråleterapi (se pkt. 4.8).

Regelmæssig overvågning af nyrefunktionen bør overvejes under behandling med busulfan (se pkt. 4.8).

Der er indberettet krampeanfald ved behandling med høje doser busulfan. Der skal udvises særlig forsigtighed, når den anbefalede busulfan-dosis gives til patienter, som tidligere har haft krampeanfald. Patienterne skal have passende antikonvulsiv profylakse. Data fra busulfan-studier med voksne og børn blev indhentet under samtidig anvendelse af enten phenytoin eller benzodiazepiner som profylakse mod kramper. Disse antikonvulsivas virkning på busulfans farmakokinetik blev undersøgt i et fase II-studie (se pkt. 4.5).

Patienten bør oplyses om, at der foreligger en øget risiko for yderligere malignitet. På grundlag af humane data er busulfan klassificeret af International Agency for Research on Cancer (IARC) som et humant karcinogen. Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har konkluderet, at der er en kausal sammenhæng mellem eksponering for busulfan og cancer. Leukæmipatienter, der fik busulfan, udviklede mange forskellige cytologiske anomalier, og nogle fik karcinomer. Busulfan anses for at være leukæmogent.

Fertilitet

Det anbefales, at mænd behandlet med busulfan undgår at avle børn under og i op til 6 måneder efter behandlingen. Busulfan kan nedsætte fertiliteten, og det anbefales derfor, at mænd rådgives om nedfrysning af sæd før behandlingen på grund af muligheden for irreversibel infertilitet forårsaget af busulfan. Impotens, sterilitet, azoospermi og testikulær atrofi er indberettet hos mandlige patienter. Ovariesuppression og amenoré med menopausale symptomer forekommer hyppigt hos præmenopausale patienter. Busulfan-behandling hos en præpubertær pige forhindrede pubertetsstart på grund af ovariesvigt. Solvensen dimethylacetamid (DMA) kan også nedsætte fertiliteten. DMA nedsætter fertiliteten hos gnavere af begge køn (se pkt. 4.6 og 5.3).

Der er rapporteret om tilfælde af trombotisk mikroangiopati efter hæmatopoietisk celletransplantation (HCT), inklusive dødelige tilfælde, ved højdosis-konditionerings­regimer, hvor busulfan blev administreret i kombination med en anden konditioneringsbehandling.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført specifikke kliniske studier med henblik på at vurdere lægemiddel­interaktion mellem intravenøs busulfan og itraconazol eller metronidazol. Ifølge publicerede studier med voksne forsøgspersoner kan administration af itraconazol til patienter, der får højdosis busulfan nedsætte clearance af busulfan. Der er desuden rapporteret om tilfælde af øgede plasmaniveauer af busulfan efter administration af metronidazol. Patienter, der får samtidig behandling med busulfan og itraconazol eller metronidazol, bør monitoreres tæt for tegn på busulfantoksicitet.

Der er ikke set nogen interaktion ved samtidig brug af busulfan og fluconazol (svampemiddel). Ifølge publicerede studier med deltagelse af voksne kan ketobemidon (analgetikum) muligvis sættes i forbindelse med høje plasmaniveauer af busulfan. Derfor anbefales det at udvise særlige omhu ved kombination af de to forbindelser.

For et behandlingsregime med BuCy2 til voksne er der indberettet, at tidsintervallet mellem sidste orale administration af busulfan og første administration af cyclophosphamid kan påvirke udvikling af toksicitet. Der er observeret nedsat forekomst af hepatisk veneoklussion (HVOD) og anden behandlingsrelateret toksicitet hos patienter, hvor tidsrummet mellem sidste dosis oral busulfan og første dosis cyclophosphamid er > 24 timer.

For behandlingsregimet med BuMel er det hos den pædiatriske patientpopulation blevet indberettet, at administration af melphalan mindre end 24 timer efter den sidste orale administration af busulfan kan påvirke udviklingen af toksicitet.

Det beskrives, at paracetamol nedsætter gluthation-niveauet i blod og væv og derfor måske nedsætter clearance af busulfan ved kombination dermed (se pkt. 4.4).

Der blev givet enten phenytoin eller benzodiazepiner som profylakse mod krampeanfald hos patienter, der deltog i de kliniske studier med intravenøs busulfan (se pkt. 4.2 og 4.4). Samtidig systemisk administration af phenytoin til patienter, der får højdosis oral busulfan er blevet rapporteret at øge busulfan-clearance på grund af induktion af glutathion-S-transferase, mens der ikke er rapporteret interaktion, når benzodiazepiner såsom diazepam, clonazepam eller lorazepam har været anvendt krampeprofylaktisk med højdosis busulfan.

Der ikke fundet evidens for en induktiv effekt af phenytoin på busulfan. Et klinisk fase II-studie blev udført for at vurdere indflydelsen af krampeprofylakse på farmakokinetikken af intravenøs busulfan. I dette studie fik 24 voksne patienter clonazepam (0,025-0,03 mg/kg/dag som kontinuerlig intravenøs infusion) som antikonvulsiv behandling, og farmakokinetiske data for disse patienter blev sammenlignet med historiske data indsamlet hos patienter behandlet med phenytoin. Analysen af data ved en populations­farmakokinetisk metode viste ingen forskel på intravenøs busulfan-clearance mellem phenytoin- og clonazepambaseret behandling og derfor blev sammenlignelige busulfan- plasmaeksponeringer opnået uanset typen af krampeprofylakse.

Interaktion blev ikke observeret ved kombination af busulfan og 5-HT3-antiemetika såsom ondansetron og granisetron.

Der er blevet observeret øgninger i eksponeringen for busulfan ved samtidig administration af busulfan og deferasirox. Mekanismen bag interaktionen er ikke fuldt belyst. Det anbefales, at plasmakoncentrationerne af busulfan overvåges regelmæssigt, og hvis det er nødvendigt skal busulfandosis justeres hos patienter, som er eller for nylig har været i behandling med deferasirox.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

HPCT er kontraindiceret hos gravide kvinder, hvorfor busulfan er kontraindiceret under graviditet. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (embryoføtale dødsfald og misdannelser) (se pkt 5.3).

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af busulfan eller DMA til gravide kvinder. Der er indberettet enkelte tilfælde af medfødte anomalier med lavdosis oralt busulfan, men disse var ikke nødvendigvis relateret til den aktive substans, og eksponering i 3. trimester kan være forbundet med intrauterin væksthæmning.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingen.

Amning

Det er ukendt, om busulfan og DMA udskilles i human mælk. Da studier med busulfan hos mennesker og dyr har vist risiko for tumorgenicitet, skal amning ophøre under busulfan-behandling.

Fertilitet

Mandlige patienter frarådes at avle børn under behandlingen og i op til 6 måneder efter behandlingen. Busulfan og DMA kan nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder. På grund af risiko for irreversibel infertilitet tilrådes mænd endvidere at søge rådgivning vedrørende kryo-konservering af sperm forud for behandling (se pkt. 4.4).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

*Busulfan i kombination med cyclophosphamid eller melphalan*

*Hos voksne*

Informationerne om bivirkninger stammer fra to kliniske studier (n=103) med busulfan.

Alvorlig toksicitet, der omfatter hæmatologi, lever og åndedrætsorganer, blev anset for forventelige konsekvenser af konditioneringen og selve transplantationen. De omfattede infektion og graft-versus- host-disease (GVHD), som, også selv om der ikke var en direkte årsagssammenhæng, var hovedårsagerne til morbiditet og mortalitet, især ved allogen HPCT.

*Blod og lymfesystem:*

Myelosuppression og immunosuppression var den ønskede terapeutiske effekt af den konditionerende behandling. Derfor fik alle patienter omfattende cytopeni: leukopeni 96 %, trombocytopeni 94 % og anæmi 88 %. Middeltid frem til neutropeni var 4 dage for såvel autologe og allogene patienter. Middelvarighed af neutropeni var 6 dage og 9 dage for henholdsvis autologe og allogene patienter.

*Immunsystemet:*

Data vedrørende forekomsten af akut graft-versus-host-disease (a-GVHD) blev indsamlet fra OMC- BUS-4 studiet (under allogeneic) (n=61). 11 patienter i alt (18 %) fik a-GVHD. Forekomsten af a- GVHD grad I-II var 13 % (8/61), mens forekomsten af grad III-IV var 5 % (3/61). Akut GVHD blev anset for alvorlig hos 3 patienter. Kronisk GVHD (c-GVHD) blev indberettet, hvis sygdommen var alvorlig eller førte til dødsfald, og blev angivet som dødsårsag hos 3 patienter.

*Infektioner og parasitære sygdomme*:

39 % af patienterne (40/103) oplevede en eller flere episoder med infektion, hvoraf 83 % (33/40) blev klassificeret som mild eller moderat. Pneumoni var dødelig hos 1 % (1/103) og livstruende hos 3 % af patienterne. Andre infektioner blev anset for alvorlige hos 3 % af patienterne. Feber blev indberettet for 87 % af patienterne og klassificeret som mild til moderat hos 84 % og alvorlig hos 3 %. 47 % af patienterne fik kuldegysninger, som var milde til moderate hos 46 % og svære hos 1 %.

*Lever og galdeveje:*

15 % af de alvorlige uønskede hændelser (SAEs) omfattede levertoksicitet. HVOD er en kendt potentiel komplikation til konditionerende behandling efter transplantation. Seks af 103 patienter fik HVOD. HVOD indtraf hos: 8,2 % (5/61) af de allogene patienter (fatal hos 2 patienter) og 2,5 % (1/42) af de autologe patienter. Der blev også set forhøjet bilirubin (n=3) og forhøjet ASAT (n=1). To af de ovenfor nævnte fire patienter med alvorlig serum-hepatotoksicitet var blandt patienterne med diagnosticeret HVOD.

*Luftveje, thorax og mediastinum:*

I busulfan-studierne døde en patient på grund af shocklunge - acute respiratory distress syndrome - efterfulgt af respirationssvigt forbundet med interstitiel lungefibrose.

*Pædiatrisk population*

Informationerne om uønskede hændelser stammer fra det kliniske studie på børn (n=55). Alvorlig toksicitet, der omfatter lever og åndedrætsorganer, blev anset for forventelige konsekvenser af konditioneringen og selve transplantationen.

*Immunsystemet:*

Data vedrørende forekomsten af akut graft-versus-host-disease (a-GVHD) blev indsamlet for allogene patienter (n=28). 14 patienter i alt (50 %) fik a-GVHD. Forekomsten af a-GVHD grad I-II var 46,4 % (13/28), mens forekomsten af grad III-IV var 3,6 % (1/28). Kronisk GVHD blev kun indberettet, hvis sygdommen førte til dødsfald: En patient døde 13 måneder efter transplantation.

*Infektioner og parasitære sygdomme:*

89 % af patienterne (49/55) oplevede infektioner (dokumenteret og udokumenteret febril neutropeni). Mild/moderat feber blev indberettet for 76 % af patienterne.

*Lever og galdeveje:*

Forhøjede aminotransferaser grad 3 blev indberettet for 24 % af patienterne.

Veneokklusiv sygdom (VOD) blev indberettet for 15 % (4/27) og 7 % (2/28) efter henholdsvis autolog og allogen transplantation. Den observerede VOD var hverken fatal eller alvorlig og svandt i alle tilfælde.

Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Hyppigheder er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkninger, der er indrapporteret i forbindelse med overvågningen efter markedsføring, er indført i tabellerne med hyppigheden "ikke kendt".

*Busulfan i kombination med cyclophosphamid eller melphalan*

Bivirkninger, der er indberettet hos både voksne og pædiatriske patienter i mere end et enkeltstående tilfælde, er angivet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighedsgrad.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | RhinitPharyngit |  |  |  |
| Blod og lymfesystem | Neutropeni Trombocytopeni Febril neutropeni Anæmi Pancytopeni |  |  |  |
| Immunsystemet | Allergisk reaktion |  |  |  |
| Det endokrine system |  |  |  | Hypogonadisme\*\* |
| Metabolisme og ernæring | AnoreksiHyperglykæmiHypokalcæmi Hypokaliæmi Hypomagnesiæmi Hypofosfatæmi | Hyponatriæmi |  |  |
| Psykiske forstyrrelser | Angst Depression Insomni | Konfusion | Delirium Nervøsitet Hallucination Uro |  |
| Nervesystemet | Hovedpine Svimmelhed |  | Krampeanfald Encefalopati Hjerneblødning |  |
| Øjne |  |  |  | Katarakt Tyndere cornea Sygdom i øjets linse\*\*\* |
| Hjerte | Takykardi | Arytmi Atrieflimren Kardiomegali Perikardie-effusion Perikardit | Ventrikulære ekstrasystoler Bradykardi |  |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension Hypotension Trombose Vasodilatation |  | Trombose i a. femoralis Systemisk vaskulært lækage- syndrom |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø Epistaxis Hoste Hikke | Hyperventilation Respirationssvigt Alveolær hæmoragi AstmaAtelektase Pleuraeffusion | Hypoksi | Interstitiel lungesygdom\*\* |
| Mave-tarm-kanalen | Stomatit DiarréAbdominalsmerter Kvalme Opkastning DyspepsiAscites Forstoppelse Anale gener | Hæmatemes Ileus Øsofagit | Gastrointestinal hæmoragi | Tandhypoplasi\*\* |
| Lever og galdeveje | Hepatomegali Icterus | Hepatisk venookklusiv sygdom\* |  |  |
| Hud og subkutane væv | Udslæt Pruritus Alopeci | Hudafskalning Erytem Pigmenteringsdefekt |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi Rygsmerter Artralgi |  |  |  |
| Nyrer og urinveje | DysuriOliguri | Hæmaturi Moderat nyreinsufficiens |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  |  | Præmatur menopause Ovariesvigt\*\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni Kuldegysninger Feber Brystsmerter ØdemGenerelle ødemer SmerterSmerter eller betændelse ved injektionsstedet Mucosit |  |  |  |
| Undersøgelser | Forhøjede aminotransferaser, Forhøjet bilirubin, Forhøjet GGT, Forhøjet alkalisk fosfatase, Vægtstigning Anormale, vejrtrækningslyde Forhøjet kreatinin | Forhøjet carbamid (BUN)Nedsat uddrivningsfraktion |  |  |

\*Hepatisk venookklusiv sygdom er hyppigere forekommende i den pædiatriske population.

\*\*rapporteret post-marketing med i.v.-busulfan

\*\*\*rapporteret post-marketing med oral busulfan

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Den væsentligste toksiske virkning er omfattende myeloablation og pancytopeni, men centralnervesystemet, lever, lunger og gastrointestinalkanalen kan også blive påvirket.

Der kendes ingen antidot til busulfan bortset fra transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller. Uden sammenhæng med transplantation af hæmatopoietiske progenitorceller vil den anbefalede dosis af busulfan udgøre en overdosis af busulfan. Blodstatus skal overvåges nøje, og intensiv understøttende behandling iværksættes efter medicinsk behov.

Ifølge to rapporter kan busulfan fjernes ved dialyse, og det bør derfor overvejes at sætte patienten I dialyse i tilfælde af en overdosis. Da busulfan metaboliseres gennem konjugation med glutathion, kan det overvejes at give glutathion.

Det skal tages i betragtning, at en overdosis af busulfan også øger eksponeringen for DMA. Hos mennesker var de vigtigste toksiske virkninger hepatotoksicitet og virkninger på centralnervesystemet. Symptomer fra centralnervesystemet forudgår alle sværere bivirkninger. Der kendes ingen antidot for overdosering af DMA. I tilfælde af overdosering skal behandlingen omfatte almindelige støttende foranstaltninger.

**4.10 Udlevering**

BEGR – Kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alkylsulfonater, ATC-kode: L01AB01.

Virkningsmekanisme

Busulfan er et potent cytostatikum og et bifunktionelt alkylerende middel. I vandige medier bevirker frigørelse af methansulphonatgrupperne produktion af carbonioner, som kan alkylere DNA, hvilket menes at være en vigtig biologisk mekanisme bag den cytotoksiske effekt.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Busulfan i kombination med cyclophosphamid*

*Hos voksne*

Dokumentation for sikkerhed og effekt af busulfan i kombination med cyclophosphamid i et BuCy2- behandlingsregime før konventionel allogen og/eller autolog HPCT stammer fra to kliniske studier (OMC-BUS-4 og OMC-BUS-3).

2 prospektive, single arm, åbne, ukontrollerede fase II-studier blev gennemført hos patienter med hæmatologisk sygdom, hvoraf de fleste havde sygdommen i fremskreden grad.

De omfattede sygdomme var akut leukæmi efter første remission, under første eller senere recidiv, under første remission (højrisiko) eller ved induktionssvigt; kronisk myeloid leukæmi i den kroniske eller fremskredne fase; primær refraktær eller resistent recidiverende Hodgkins sygdom eller non-Hodgkin lymfom samt myelodysplastisk syndrom.

Patienterne fik doser a 0,8 mg/kg busulfan som infusion hver 6. time - 16 doser i alt - efterfulgt af cyclophosphamid i doser på 60 mg/kg en gang daglig i 2 dage (BuCy2-regime). Forsøgenes primære effektparametre var myeloablation, optagelse af cellerne, recidiv og overlevelse. I begge studier fik alle patienter 16 ud af 16 doser busulfan. Ingen af patienterne afbrød behandlingen på grund af bivirkninger relateret til busulfan.

Alle patienter fik omfattende myelosuppression. Tidsrummet frem til absolut neutrofiltal (ANC) > 0,5x109/l var 13 dage (interval 9-29 dage) hos allogene patienter (OMC-BUS 4) og 10 dage (interval 8-19 dage) hos autologe patienter (OMC-BUS 3). Alle patienter, der kunne evalueres, fik transplantation. Der var ingen primær eller sekundær transplantationsafstødning. Generel mortalitet og mortalitet uden recidiv mere end 100 dage efter transplantationen var henholdsvis (8/61) 13 % og (6/61) 10 % hos allotransplanterede patienter. Der forekom ingen dødsfald hos autologe recipienter i denne periode.

Pædiatrisk population

Dokumentation af sikkerhed og effekt af busulfan i kombination med cyclophosphamid i et BuCy4-behandlingsregimen eller med melphalan i BuMel-regimenet før konventionel allogen og/eller autolog HPCT stammer fra det kliniske studie F60002 IN 101 G0.

Patienterne blev behandlet med den dosering, der fremgår af pkt. 4.2.

Alle patienter fik omfattende myelosuppression. Tidsrummet frem til absolut neutrofiltal (ANC) > 0,5x109/l var 21 dage (interval 12-47 dage) hos allogene patienter og 11 dage (interval 10-15 dage) hos autologe patienter. Alle pædiatriske patienter fik transplantation. Der var ingen primær eller sekundær transplantationsafstødning. 93 % af de allogene patienter udviste fuldstændig kimærisme. Der var ingen regimenrelaterede dødsfald i de første 100 dage efter transplantation og op til 1 år efter transplantation.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Busulfans farmakokinetik er undersøgt. Informationerne om biotransformation og elimination baserer sig på oral busulfan.

*Farmakokinetik hos voksne*

*Absorption*

Farmakokinetikken for intravenøst busulfan blev undersøgt hos 124 evaluerbare patienter efter 2 timers intravenøs infusion af i alt 16 doser i løbet af 4 dage. Der opnås omgående og fuldstændig tilgængelighed af dosis efter intravenøs infusion af busulfan. Der opnåedes samstemmende blodeksponering ved sammenligning af plasmakoncentrationer hos voksne patienter, der fik busulfan oralt og intravenøst i doser på hhv. 1 mg/kg og 0,8 mg/kg. En populationsfarmakokinetisk analyse omfattende 102 patienter påviste lav interpersonlig (CV=21 %) og intrapersonlig (CV=12 %) variabilitet i busulfan efter lægemiddel­eksponering

Fordeling

Terminalt fordelingsvolumen Vz lå i intervallet 0,62-0,85 l/kg.

Der blev opnået busulfankoncentrationer i cerebrospinalvæske, som var sammenlignelige med koncentrationerne i plasma, om end disse koncentrationer formentlig er utilstrækkelige til at udvirke antineoplastisk aktivitet.

Reversibel binding til plasmaproteiner var på ca. 7 %, mens irreversibel binding primært til albumin var ca. 32 %.

Biotransformation

Busulfan metaboliseres hovedsageligt gennem konjugation med glutathion (spontant og gennem glutathion-S-transferase). Dernæst metaboliseres glutathion-konjugatet yderligere i leveren ved oxidation. Ingen af metabolitterne menes at bidrage i væsentlig grad til effekt eller toksicitet.

Elimination

Total plasmaclearance lå i intervallet 2,25-2,74 ml/min/kg. Terminalhalveringstiden lå i intervallet 2,8 til 3,9 timer.

Omtrent 30 % af den indgivne dosis udskilles med urinen i løbet af 48 timer med 1 % som uomdannet busulfan. Elimination med fæces er ubetydelig. Når ikke alt stoffet blev genfundet, kan det skyldes irreversibel proteinbinding. Langtidsholdbare metabolitter kan heller ikke udelukkes.

Linearitet

Der blev påvist stigende busulfaneksponering proportionelt med dosis efter intravenøs busulfan op til 1 mg/kg.

Sammenlignet med regimet med fire daglige administrationer er regimet med én daglig administration karakteriseret af en højere maksimal koncentration, ingen lægemiddel­akkumulation og en udvaskningsperiode (uden cirkulerende busulfan) mellem administrationerne. Gennemgang af litteraturen muliggør en sammenligning af farmakokinetiske serier udført enten inden for samme studie eller mellem studier og viste uændrede, dosisuafhængige farmakokinetiske parametre uanset dosering og behandlingsplan. Den anbefalede intravenøse busulfandosis synes at give samme daglige plasmaeksponering med samme inter- og intraindividuelle variation, uanset om den administreres som en enkelt infusion (3,2 mg/kg) eller fordelt på 4 infusioner (0,8 mg/kg). Heraf følger, at kontrollen af AUC efter intravenøs busulfan inden for det terapeutiske vindue ikke ændres, og der blev påvist samme target-performance med de to behandlingsplaner.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Litteraturen om busulfan peger på et terapeutisk AUC-vindue mellem 900 og 1.500 µmol/l.min pr. administration (svarende til en daglig eksponering mellem 3.600 og 6.000 µmol/l.min). I kliniske studier med intravenøst busulfan, administreret som 0,80 mg/kg fire gange dagligt, lå 90 % af patienternes AUC under den øvre AUC-grænse (1.500 µmol/l.min), og mindst 80 % lå inden for det tilsigtede terapeutiske vindue (900 – 1500 µmol/l.min). Der opnås omtrent samme targetrate inden for den daglige eksponering på 3.600-6.000 µmol/l minut efter intravenøs administration af busulfan 3,2 mg/kg én gang dagligt.

Særlige populationer

*Nedsat lever- eller nyrefunktion*

Virkningen af nyredysfunktion på fordelingen af intravenøst busulfan er ikke vurderet. Virkningen af leverdysfunktion på fordelingen af intravenøst busulfan er ikke vurderet. Det antages dog, at risikoen for levertoksicitet kan være øget hos denne population. Alder påvirkede tilsyneladende ikke clearance af busulfan ifølge de tilgængelige oplysninger om intravenøst busulfan hos patienter over 60 år.

*Pædiatrisk population*

En kontinuerlig variation i clearance inden for området 2,52 til 3,97 ml/min/kg er fastlagt hos børn i alderen < 6 måneder og op til 17 år. Den terminale halveringstid var fra 2,24 til 2,5 timer. De inter- og intra-individuelle variationer i plasmaeksponering var lavere end henholdsvis 20 % og 10 %. En farmakokinetisk populationsanalyse er blevet udført i en kohorte af 205 børn fordelt på passende vis med hensyn til legemsvægt (3,5 til 62,5 kg) samt biologiske og sygdomsrelaterede (maligne og non-maligne) karakteristika, således at de var repræsentative for den høje grad af heterogenitet blandt børn, der gennemgår HPCT. Dette studie viste, at legemsvægt var den fremherskende covariat til at forklare busulfans farmakokinetiske variabilitet hos børn versus legemsoverflade eller alder.

Den anbefalede dosering til børn, som beskrevet i pkt. 4.2, resulterede i, at over 70 % og op til 90 % af alle børn ≥ 9 kg nåede det terapeutiske vindue (fra 900 til 1.500 mikromol/l.minut). Imidlertid blev en højere variabilitet observeret hos børn under 9 kg førende til, at 60 % af børnene nåede det terapeutiske vindue (900 til 1.500 mikromol/l.minut). For de 40 % af børnene <9 kg, der ikke nåede målet, var AUC jævnt fordelt enten under eller over målgrænserne, dvs. 20 % henholdsvis < 900 og > 1.500 mikromol/l.min efter 1 mg/kg. I denne henseende kan monitorering af busulfans plasmakoncentration (terapeutisk lægemiddelmonitorering) med henblik på dosisjustering forbedre busulfans målrettede virkning hos børn < 9 kg, især hos meget små børn og nyfødte.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold:

Den vellykkede optagelse af cellerne hos alle patienter i fase II-studier indikerede, at mål-AUC’erne var korrekte. Forekomsten af VOD var ikke forbundet med overeksponering. En farmakokinetisk/farmakodynamisk forbindelse blev observeret mellem stomatitis og AUC’er hos autologe patienter og mellem en stigning i bilirubin og AUC’er i en kombineret analyse af autologe og allogene patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Busulfan er mutagent og klastogent. Busulfan var mutagent i *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* og byg. Busulfan inducerede kromosomafvigelser in vitro (gnaver- og humane celler) og in vivo (gnavere og mennesker). Der er observeret forskellige kromosomafvigelser i celler fra patienter, der fik oralt busulfan.

Busulfan hører til en gruppe substanser, som er potentielt karcinogene på grund af deres virkemåde. På grundlag af humane data er busulfan klassificeret af IARC som et humant karcinogen. WHO har konkluderet, at der er en kausal sammenhæng mellem eksponering for busulfan og cancer. Data fra dyreforsøg bekræfter busulfans karcinogene potentiale. Intravenøs administration af busulfan hos mus medførte signifikant øgning af incidensen af tumorer i thymus og ovarier.

Busulfan er teratogent hos rotter, mus og kaniner. Misdannelser og anomalier omfattede signifikante ændringer i skeletmuskulaturen, vægtstigning og størrelse. Hos drægtige rotter har busulfan medført sterilitet hos afkom af begge køn på grund af manglende germinalceller i testikler og ovarier. Busulfan kan forårsage sterilitet hos gnavere. Busulfan depleterede oocytter hos hunrotter og inducerede sterilitet hos hanrotter og -hamstere.

Gentagne doser af DMA medførte tegn på levertoksicitet, hvoraf det første var stigninger i enzymer i klinisk-kemiske serumprøver efterfulgt af histopatologiske forandringer i hepatocytterne. Højere doser kan give levernekroser, og leverskader kan forekomme efter enkelt højdosis eksponering.

DMA er teratogent hos rotter. En dosis DMA på 400 mg/kg/dag administreret under organogenese gav signifikante udviklingsmæssige anomalier. Misdannelserne omfattede alvorlige anomalier i hjerte og/eller større kar: en fælles truncus arteriosis og ingen ductus arteriosis, coarctatio af truncus pulmonalis og a. pulmonalis, intraventrikulære hjertedefekter. Andre hyppige anomalier omfattede ganespalte, anasarca og anormal udvikling af skelettet i vertebrae og ribben. DMA nedsætter fertiliteten hos han- og hungnavere. En enkelt subkutan dosis på 2,2 g/kg administreret på 4. drægtighedsdag afsluttede drægtigheden hos 100 % af forsøgshamsterne. Hos rotter medførte en døgndosis DMA på 450 mg/kg hos rotter i 9 dage inaktiv spermatogenese.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dimethylacetamid

Macrogol 400.

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Injektionssprøjter af polycarbonat må ikke anvendes til busulfan.

**6.3 Opbevaringstid**

Hætteglas: 2 år

Fortyndet opløsning:

Kemisk og fysisk holdbarhed efter fortynding med 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske eller 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske er påvist som følger:

* 8 timer (inklusive infusionstid) efter fortynding, hvis opbevaring sker ved 20 °C ± 5 °C.
* 12 timer efter fortynding, hvis opbevaring sker ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af 3 timers opbevaring ved 20 °C ± 5 °C (inklusive infusionstid).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser før brug, som normalt ikke overstiger de ovenfor angivne betingelser, når fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C), Opbevar hætteglas i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml koncentrat til infusionsopløsning i klart hætteglas (type I-glas) med chlorbutyl flurotec-belagt gummiprop, der er dækket af et orange flip-off-låg af aluminium.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas eller 8 hætteglas (multipakning)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Tilberedning af busulfan

Der bør fastlægges procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytotoksiske lægemidler.

Alle procedurer for overførsel kræver nøje overholdelse af aseptiske forhold, idet overførsel fortrinsvis skal udføres i en vertikal LAF-bænk.

Som for andre cytostatika skal der udvises forsigtighed ved håndtering og tilberedning af busulfanopløsningen:

* Det anbefales at anvende beskyttelseshandsker og -tøj.
* Hvis busulfan eller den fortyndede busulfan-opløsning kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skal de berørte områder omgående skylles med rigeligt vand.

Beregning af mængden af busulfan, der skal fortyndes, og af infusionsvæsken

Busulfan skal fortyndes før brug med enten 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske.

For at sikre, at den endelige koncentration af busulfan er ca. 0,5 mg/ml, skal mængden af infusionsvæske være 10 gange volumenet af busulfan. For eksempel:

Mængden af busulfan og infusionsvæske til administration beregnes som følger:

Til en patient, der vejer Y kg:

* Mængde busulfan

|  |  |
| --- | --- |
| Y (kg) x D (mg/kg) | = A ml busulfan, der skal fortyndes |
| 6 (mg/ml) |

Y: patientens legemsvægt i kg

D: Busulfan-dosis (se pkt.4.2)

* Mængde infusionsvæske:

(A ml busulfan) x (10) = B ml infusionsvæske

Til tilberedning af den endelige infusionsopløsning tilsættes (A) ml busulfan til (B) ml infusionsvæske (9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske).

Fremstilling af infusionsopløsningen

Busulfan skal tilberedes af sundhedspersonale under anvendelse af steril overførselsmetode.

* Der anvendes en sprøjte, der ikke er af polycarbonat, isat kanyle:
* den beregnede mængde busulfan tages ud af hætteglasset.
* sprøjtens indhold skal overføres til en infusionspose (eller -sprøjte), som allerede indeholder den beregnede mængde af den valgte infusionsvæske. Busulfan tilsættes altid til infusionsvæsken, ikke infusionsvæsken til busulfan. Busulfan må ikke overføres til en infusionspose, som ikke indeholder 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk atriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske.
* Den fortyndede opløsning skal blandes grundigt ved at vende op og ned på posen flere gange.

Efter fortynding: 1 ml infusionsopløsning indeholder 0,5 mg busulfan.

Efter fortynding udgør busulfan en klar, farveløs opløsning.

*Vejledning i brug*

Før og efter hver infusion gennemskylles det indlagte kateter og slange med ca. 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske.

Evt. lægemiddelrest i droppet må ikke skylles ind i venen, da hurtig infusion af busulfan ikke er afprøvet og derfor ikke anbefales.

Hele den ordinerede busulfan-dosis skal indgives i løbet af 2 eller 3 timer, afhængigt af det konditionerende regime.

Små mængder kan administreres i løbet af 2 timer med anvendelse af elektriske sprøjter. I det tilfælde skal der anvendes infusionssæt med minimal volumen (dvs. 0,3-0,6 ml), som primes med lægemiddelopløsningen, inden den egentlige infusion med busulfan iværksættes, og derefter skylles med 9 mg/ml (0,9 %) isotonisk natriumchlorid­injektionsvæske eller 5 % isotonisk glucoseinjektionsvæske.

Busulfan må ikke infunderes samtidig med en anden intravenøs opløsning.

Injektionssprøjter af polycarbonat må ikke anvendes til busulfan.

Kun til engangsbrug. Opløsningen skal være klar og uden partikelindhold.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoksiske lægemidler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Prague 10

Tjekkiet

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60691

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. januar 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. november 2023