

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Busulfan Zentiva 6 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 6 mg busulfan (60 mg i 10 ml). Efter spädning: 1 ml lösning innehåller 0,5 mg busulfan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Busulfan administreras före hematopoetisk stamcellstransplantation (HPCT).

Dosering

Busulfan i kombination med cyklofosfamid eller melfalan

Vuxna

Det rekommenderade dos- och administreringsschemat är:

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

Pediatrisk population (0–17 år)

Följande dos av busulfan rekommenderas:

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

följt av:

- 4 cykler med 50 mg/kg kroppsvikt (BW) av cyklofosamid (BuCy4) eller
- en administrering av 140 mg/m² av melfalan (BuMel) påbörjad inte tidigare än 24 timmar efter den 16:e dosen av busulfan (se avsnitt 4.5).

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

Äldre patienter:

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

Obesa patienter

Vuxna

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

Ideal kroppsvikt (IBW) beräknas som följer:

IBW män (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{längd i cm} - 152)$;

IBW kvinnor (kg) = $45 + 0,91 \times (\text{längd i cm} - 152)$.

Justerad ideal kroppsvikt (AIBW) beräknas som följer:

AIBW = IBW + $0,25 \times (\text{verklig kroppsvikt} - \text{IBW})$.

Pediatrisk population

Läkemedlet rekommenderas inte för obesa barn eller ungdomar med ett BMI, vikt (kg) / längd (m²) > 30 kg/m² förrän ytterligare data blir tillgängliga.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har inte utförts, men eftersom busulfan utsöndras i liten grad i urinen rekommenderas inte dosjustering till dessa patienter. Försiktighet rekommenderas dock (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Studier med busulfan har inte utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet rekommenderas, speciellt till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Venocklusiv leversjukdom är en betydande komplikation som kan uppstå under behandling med busulfan. Patienter som tidigare har behandlats med strålningsterapi, motsvarande eller mer än tre

cykler av kemoterapi, eller med en tidigare stamcellstransplantation kan löpa en ökad risk (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

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

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

Fertilitet

Busulfan kan nedsätta fertiliteten. Män som behandlas med busulfan avråds därför från att avla barn under behandlingen och upp till 6 månader efter, samt söka råd angående kryokonsivering av sperma före behandlingen på grund av risken för irreversibel infertilitet till följd av busulfan behandling. Ovariesuppression och amenorré med menopausala symtom förekommer ofta hos premenopausala patienter. Busulfanbehandling hos en ung flicka hindrade start av pubertet på grund av ovariesvikt. Impotens, sterilitet, azzospermi och testikulär atrofi har rapporterats hos manliga patienter. Lösningsmedlet dimetylacetamid (DMA) kan också nedsätta fertiliteten. DMA nedsätter fertiliteten hos han- och hongnagare (se avsnitt 4.6 och 5.3).

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Inga interaktioner observerades när busulfan kombinerades med flukonazol (antimykotika). Publicerade studier hos vuxna beskriver att ketobemidon (analgetikum) kan associeras med höga nivåer av busulfan i plasma. Särskild försiktighet rekommenderas därför vid kombination av dessa två substanser.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Kvinnor i fertil ålder

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Busulfan i kombination med cyklofosamid eller melfalan

Vuxna

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

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

Blodet och lymfsystemet:

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

Immunsystemet:

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

Infektioner och infestationer:

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

Lever och gallvägar:

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

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

Pediatrik population

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

Immunsystemet:

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

Infektioner och infestationer:

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

Lever och gallvägar:

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

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

Tabell med sammanställning av biverkningar

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

Busulfan i kombination med cyklofosfamid eller melfalan

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

Organsystem	M mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Rinit, Faryngit			
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni Trombocytopeni Febril neutropeni Anemi Pancytopeni			
Immunsystemet	Allergisk reaktion			
Endokrina systemet				Hypogonadism**
Metabolism och nutrition	Anorexi Hyperglykemi Hypokalcemi Hypokalemi Hypomagnesem i Hypofosfatemi	Hyponatremi		
Psykiska störningar	Oro	Förvirring	Delirium	

	Depression Sömnlöshet		Ängslan Hallucination Rastlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel		Krampanfall Encefalopati Hjärnblödning	
Ögon				Katarakt Korneaförtunning Funktionsstörning i ögats lins****
Hjärtat	Takykardi	Arytmi Förmaksflimmer Kardiomegali Perikardiell effusion Perikardit	Ventrikulära extraslag Bradykardi	
Blodkärlet	Hypertoni Hypotoni Blodpropp Vidgning av blodkärlet		Femoral artärtrombos Kapillärt läckagesyndrom	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné Epistaxis Hosta Hicka	Hyperventilation Andnöd Alveolblödningar Aстма Atelektas Pleuraleffusion	Hypoxi	Pulmonell hypertension
Magtarmkanalen	Stomatit Diarré Magsmärta Illamående Kräkningar Dyspepsi Ascites Förstoppning Analt obehag	Blodkräkning Ileus Esofagit	Gastrointestinal blödning	Tandhypoplasi**
Lever och gallvägar	Hepatomegali Gulsot	Hepatisk venocklusiv sjukdom*		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Pruritus Alopeci	Huddeskvamation Erythem Pigmentförändring		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi Ryggsmärta Artralgi			
Njurar och urinvägar	Dysuri Oliguri	Hematuri Måttlig njursvikt		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				För tidig menopaus Ovariesvikt**
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni Frossa Feber Bröstmärta Ödem Generellt ödem Smärta			

	Smärta eller inflammation vid injektionsstället Mukosit			
Undersökningar	Förhöjda transaminaser Förhöjt bilirubin Förhöjt GGT Förhöjda alkaliska fosfataser Viktökning Onormala andningsljud Förhöjt kreatinin	BUN ökning Nedsatt ejektionsfraktion		

*Hepatisk venocklusiv sjukdom är vanligare hos barn.

**rapporterat för busulfan IV efter marknadsintroduktion

***rapporterat för busulfan oralt efter marknadsintroduktion

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alkylsulfonater, ATC-kod: L01AB01

Verkningsmekanism

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

Klinisk effekt och säkerhet

Busulfan i kombination med cyklofosfamid

Vuxna

Dokumentation om säkerhet och effekt för busulfan i kombination med cyklofosfamid i BuCy2 regimen före konventionell allogen och/eller autolog hematopoetisk stamcellstransplantation kommer från två kliniska studier (OMC-BUS-4 och OMC-BUS-3).

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population

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

Patienterna fick den dos som nämnts i avsnitt 4.2.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för busulfan har studerats. Informationen nedan om metabolism och eliminering är baserad på oralt busulfan.

Farmakokinetik hos vuxna

Absorption

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

Distribution

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

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

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

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

Farmakokinetiskt /farmakodynamiskt förhållande

Litteratur om busulfan visar på ett terapeutiskt AUC-fönster mellan 900 och 1 500 $\mu\text{mol/l.minut}$ för varje administrering (likvärdigt med en daglig exponering på mellan 3 600 och 6 000 $\mu\text{mol/l.minut}$). kliniska studier med intravenöst busulfan administrerat som 80 mg/kg fyra gånger per dag, låg AUC hos 90 % av patienterna under den övre AUC gränsen (1 500 $\mu\text{mol/l.minut}$) och åtminstone 80 % låg inom det angivna terapeutiska fönstret (900 – 1 500 $\mu\text{mol/l.minut}$). Efter administrering av intravenöst busulfan 3,2 mg/kg en gång dagligen uppnåddes ett liknande målvärde för den dagliga exponeringen på 3 600–6 000 $\mu\text{mol/l.minut}$

Särskilda populationer

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Effekterna av njurdysfunktion på intravenös busulfanomsättning har inte undersökts. Effekterna av leverdysfunktion på intravenös busulfanomsättning har inte undersökts.

Risken för levertoxicitet kan dock vara högre i denna population. Tillgängliga data för intravenöst busulfan från patienter över 60 år har inte visat några effekter på busulfanclearance på grund av ålder.

Pediatrisk population

En kontinuerlig variation i clearance i intervallet från 2,52 till 3,97 ml/minut/kg har visats hos barn från < 6 månader upp till 17 år. Den terminala halveringstiden varierade från 2,24 till 2,5 timmar. Inter- och intraindividuell variabilitet i exponering i plasma var lägre än 20% respektive 10%. En populationsfarmakokinetisk analys har utförts på en kohort bestående av 205 barn med adekvat variation av kroppsvikt (3,5 till 62,5 kg), biologiska egenskaper och karaktäristik avseende sjukdomen (malignt och icke-malignt), vilka därmed representerar den stora variabiliteten som föreligger mellan de barn som genomgår behandling med HPCT. Denna studie visade att kroppsvikt var den dominerande faktorn för att förklara busulfans farmakokinetiska variabiliteten hos barn, följt av kroppsytta och ålder.

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Busulfan är teratogent hos råttor, möss och kaniner. Missbildningar och anomalier inkluderade signifikanta förändringar i muskler och skelett, ökad kroppsvikt och storlek. Hos dräktiga råttor orsakade busulfan sterilitet hos både han- och hon-avkomman beroende på frånvaro av germinalceller i testiklar och ovarier. Busulfan visades orsaka sterilitet hos gnagare. Busulfan reducerade antalet oocyter hos honråttor och orsakade sterilitet hos hanråttor och hamster.

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

DMA är teratogent hos råttor. Doser på 400 mg/kg/dag av DMA givet under tiden för organogenes orsakade signifikanta utvecklingsdefekter. Missbildningarna inkluderade allvarliga förändringar i hjärta och/eller huvudådror; gemensam truncus arteriosus och ingen ductus arteriosus, koarktation av truncus pulmonalis och lungartärer, intraventrikulära defekter i hjärtat. Andra vanliga anomalier

inkluderade gomklyvning, anasarka och skelettavvikelser i kotor och revben. DMA nedsätter fertiliteten hos han- och hongnagare. En enkel subkutan dos på 2,2 g/kg given på dräktighetsdag 4 gav dräktighetsavbrott hos 100 % av de testade hamstrarna. En daglig DMA dos på 450 mg/kg given till råttor i nio dagar orsakade inaktiv spermatogenes.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dimetylacetamid
Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

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

Använd inte polykarbonatsprutor till busulfan

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaskor: 2 år

Utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning i glukoslösning 5 % för injektion eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion har visats under:

- 8 timmar (inkluderande infusionstiden) efter spädning om den förvaras vid $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$
- 12 timmar efter spädning om den förvaras vid $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$, följt av 3 timmars förvaring vid $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ (inkluderande infusionstiden).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart efter spädning. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar och skall normalt inte vara längre än nämnt ovanför, när spädningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$), Förvara injektionsflaska i ytterkartongen Ljuskänsligt.
Utspädd lösning får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning i klar injektionsflaska (glas typ I) med klorobutyl-flurotec-belagd propp täckt med en orange "flip-off" aluminiumkapsyl.

En förpackning innehåller 1 injektionsflaska eller multipelförpackning innehållande 8 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av busulfan

Föreskrifter för rätt handhavande och destruktion av cytostatika skall följas.

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

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

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

Beräkning av mängd busulfan som skall spädas samt mängd spädningsvätska

Busulfan måste spädas före användning med antingen natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller glukoslösning 5 % för injektion.

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

Mängd busulfan och spädningsvätska beräknas på följande sätt:
För en patient med en kroppsvikt på Y kg:

- Mängd busulfan

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

Y: Patientens kroppsvikt i kg

D: Dos av busulfan (se avsnitt 4.2)

- Mängd spädningsvätska

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

För beredning av den färdiga lösningen för infusion, tillsätt (A) ml busulfan till (B) ml spädningsvätska (natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller glukoslösning 5 % för injektion).

Beredning av lösning för infusion

- Busulfan måste beredas av sjukvårdspersonal med användning av steril överföringsteknik. Använd en spruta (ej polykarbonat) med kanyl.
 - den beräknade volymen busulfan måste dras upp ur injektionsflaskan.
 - innehållet i sprutan måste sprutas in i en intravenös påse (eller en spruta) som redan innehåller den beräknade mängden spädningsvätska. Busulfan måste alltid tillsättas till spädningsvätskan och inte spädningsvätskan till busulfan. Busulfan får inte sprutas in i en intravenös påse som inte innehåller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller glukoslösning 5 % för injektion.
- Den utspädda lösningen måste blandas noggrant genom att vändas upp och ned flera gånger

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

Utspädd busulfan är en klar färglös lösning.

Hanteringsanvisning

Före och efter varje infusion skall katetern spolas med cirka 5 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller glukoslösning (5 %) för injektion.

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

Hela den förskrivna busulfandosen skall ges som en 2- eller 3-timmarsinfusion beroende på konditioneringsbehandling.

Små volymer kan ges under 2 timmar med hjälp av elektrisk sprutpump. I sådant fall skall ett infusionsset med minimal volym användas (dvs. 0,3–0,6 ml), som är förbehandlat med läkemedelslösning innan busulfaninfusionen påbörjas och sen spolas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller glukoslösning (5 %) för injektion.

Busulfan får inte infunderas samtidigt med annan intravenös lösning.
Sprutor av polykarbonat får inte användas tillsammans med busulfan.

För engångsbruk. Endast klara lösningar utan partiklar får användas.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57476

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-11-09
Datum för förnyat godkännande: 2025-11-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-02