

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~).

Perorální lékové formy busulfanu

Aktualizace bodů 4.4 a 4.5 souhrnu údajů o přípravku tak, aby zahrnovaly interakci s metronidazolem. Příbalová informace má být odpovídajícím způsobem aktualizována.

– Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

(...)

„Pacienti, kteří jsou současně léčeni konvenční dávkou busulfanu a itraconazolu nebo metronidazolu, je nutné pečlivě sledovat kvůli příznakům toxicity způsobené busulfanem. Při souběžném užívání těchto látek s busulfanem se doporučuje provádět každý týden kontroly krevního obrazu (viz bod 4.5).“

- Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

(...)

~~„Metronidazol zvyšuje plazmatické hladiny busulfanu, což může vést k toxicitám souvisejícím s léčbou“.~~

„V kombinaci s metronidazolem (1 200 mg, podávaných v dávce 400 mg třikrát denně) se hodnoty busulfanu zvyšují přibližně o 80 % (viz bod 4.4).“

Aktualizace bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku tak, aby byl přidán nežádoucí účinek „hypoplazie zubu“. Příbalová informace má být odpovídajícím způsobem aktualizována.

– Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8 Nežádoucí účinky

Do třídy orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ má být doplněn tento nežádoucí účinek: **„Hypoplazie zubu“**. Frekvence má být označena takto: „není známo“.

– Příbalová informace

Do bodu 2 (Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X používat) je třeba doplnit toto:

- Další léčivé přípravky a <přípravek> X

(...)

Zvláštní opatrnosti je potřeba v případě, že užíváte itraconazol **a metronidazol** (používané na určité druhy infekcí), nebo ketobemidon (k léčbě bolesti), protože mohou zhoršit nežádoucí účinky.

Do bodu 4 (Možné nežádoucí účinky; nový text tučně a podtržený) je třeba doplnit toto:

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

(...)

„Nekompletní vývoj zubů“

Intravenózní lékové formy busulfanu

Aktualizace bodů 4.4 a 4.5 souhrnu údajů o přípravku tak, aby zahrnovaly interakci s metronidazolem. Příbalová informace má být odpovídajícím způsobem aktualizována.

– Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

(...)

" Při přípravných režimech s vysokými dávkami, v kterých byl busulfan podáván v kombinaci s jinou přípravnou léčbou, byly zaznamenány případy trombotické mikroangiopatie po transplantaci hematopoetických buněk (HCT), včetně fatálních případů.

(...)

Bod 4.5 souhrn údajů o přípravku: Aktualizace zahrnující interakci s metronidazolem. Příbalová informace má být odpovídajícím způsobem aktualizována.

- Souhrn údajů o přípravku

(Nový text **tučně a podtržený**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

- **Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

(...)

" Nebyla provedena žádná specifická klinická studie k vyhodnocení lékové interakce mezi intravenózním busulfanem a itraconazolem nebo **metronidazolem**. Z publikovaných studií u dospělých může podávání itraconazolu pacientům užívajícím vysoký podíl busulfanu vést ke snížení clearance busulfanu. **Byla také publikována hlášení případů zvýšených plazmatických hladin busulfanu po podání metronidazolu. Pacienty, kteří jsou souběžně léčeni busulfanem a itraconazolem nebo metronidazolem, je nutné pečlivě sledovat kvůli příznakům toxicity způsobené busulfanem.** Proto musí být u pacientů, kterým je aplikována antifungální profylaxe itraconazolem s intravenózním busulfanem, sledovány známky toxicity busulfanu. **Při podávání busulfanu v kombinaci s flukonazolem (antimykotikum) nebyly pozorovány žádné interakce.** "

(...)

" Nebyla pozorována žádná interakce, pokud byl busulfan kombinován s flukonazolem (antifungální látkou) nebo 5-HT₃ antiemetiky, jako jsou ondasetron nebo granisetron."

Aktualizace bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku tak, aby byl přidán nežádoucí účinek „hypoplazie zubu“. Příbalová informace má být odpovídajícím způsobem aktualizována.

– Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8 Nežádoucí účinky

Do třídy orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ má být doplněn tento nežádoucí účinek: **„Hypoplazie zubu“**. Frekvence má být označena takto: „není známo“.

– **Příbalová informace**

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X používat

Upozornění a opatření

“ Pokud jste léčen(a) vysokými dávkami v kombinaci s jinými přípravky, mohou se po transplantaci krvetvorných buněk objevit případy tvorby krevních sraženin v drobných cévách.”

Následující informace mají být přidány do bodu 2 - Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X používat

Další léčivé přípravky a <přípravek> X
(...)

Zvláštní pozornost je třeba věnovat, pokud užíváte itraconazol **a metronidazol** (používané na určité druhy infekcí) nebo ketobemidonu (používaný k léčbě bolesti), protože mohou zhoršit nežádoucí účinky.

Do bodu 4 (Možné nežádoucí účinky; nový text tučně a podtržený) je třeba doplnit toto:

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

(...)

„Nekompletní vývoj zubů“