

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Busilvex 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr koncentratu zawiera 6 mg busulfanu (60 mg w 10 ml).

Po rozcieńczeniu: 1 ml roztworu zawiera 0,5 mg busulfanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (sterylny koncentrat).

Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Busilvex przed podaniem cyklofosfamidu (BuCy2) jest wskazany do leczenia kondycjonującego (reżim ablacyjny) przed klasycznym przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego (ang. haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) u dorosłych pacjentów, jeśli to skojarzenie uzna się za najlepszą dostępną opcję terapeutyczną.

Busilvex po podaniu fludarabiny (FB) jest wskazany do leczenia kondycjonującego (reżim ablacyjny) przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HPCT) u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do schematu kondycjonującego o zmniejszonej intensywności (ang. reduced-intensity conditioning, RIC).

Busilvex z następową terapią cyklofosfamidem (BuCy4) lub melfalanem (BuMel) jest przeznaczony do leczenia utrwalającego przed tradycyjnym przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku (HPCT) u dzieci i młodzieży.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie produktu leczniczego Busilvex powinno się odbywać pod nadzorem lekarza, posiadającego doświadczenie w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Busilvex jest podawany przed przeprowadzeniem zabiegu przeszczepienia komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HPCT).

Dawkowanie

Busilvex w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem

Dorośli

Zalecana dawka i schemat podawania busulfanu:

- w dawce 0,8 mg/kg masy ciała w 2-godzinym wlewie co 6 godzin przez 4 kolejne dni, co oznacza podanie łącznie 16 dawek,
- a następnie podania cyklofosfamidu w dawce 60 mg/kg mc./dobę przez 2 dni z zalecaną przerwą pomiędzy podaniem cyklofosfamidu a 16-tą dawką produktu Busilvex wynoszącą przynajmniej 24 godziny (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież (0-17 lat)

Zalecane dawki produktu Busilvex:

<u>Rzeczywista masa ciała (kg)</u>	<u>Busilvex – dawka w mg/kg</u>
< 9	1,0
9 do < 16	1,2
16 do 23	1,1
> 23 do 34	0,95
> 34	0,8

Następnie podaje się:

- cyklofosfamid w 4 cyklach w dawce 50 mg/kg mc. (BuCy4) lub
- melfalan w pojedynczej dawce 140 mg/m² (BuMel), którego nie należy podawać przed upływem przynajmniej 24 godzin od podania 16-tej dawki produktu Busilvex (patrz punkt 4.5).

Busilvex podaje się we wlewie trwającym 2 godziny co 6 godzin przez 4 kolejne dni do całkowitej liczby 16 dawek przed podaniem cyklofosfamidu lub melfalanu i tradycyjnym przeszczepem komórek macierzystych (HPCT).

Pacjenci w podeszłym wieku

Chorych w wieku powyżej 50 lat (n=23) skutecznie leczono produktem Busilvex bez zmiany schematu dawkowania. Natomiast w przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Busilvex. U osób w podeszłym wieku, podobnie jak u osób dorosłych (< 50 lat), stosuje się takie same dawki (patrz punkt 5.2).

Busilvex w skojarzeniu z fludarabiną (FB)

Dorośli

Zalecana dawka i schemat podawania:

- fludarabina podawana raz na dobę w godzinowym wlewie w dawce 30 mg/m² pc. przez 5 kolejnych dni lub w dawce 40 mg/m² pc. przez 4 kolejne dni.
- Busilvex będzie podawany raz na dobę w dawce 3,2 mg/kg mc. w 3-godzinowym wlewie bezpośrednio po podaniu fludarabiny, w trakcie 2 lub 3 kolejnych dni.

Dzieci i młodzież (0–17 lat)

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania FB u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na podawanie schematu zawierającego FB pacjentom w podeszłym wieku. Jednak w publikacjach dotyczących schematów kondycjonujących obejmujących FB opisano ponad 500 pacjentów w wieku ≥ 55 lat. Uzyskano u nich wyniki oceny skuteczności podobne do obserwowanych u młodszych pacjentów. Nie stwierdzono konieczności korekty dawkowania.

Pacjenci otyli

Dorośli

U pacjentów otyłych należy rozważyć dawkowanie w oparciu o skorygowany wskaźnik należnej masy ciała (ang. adjusted ideal body weight, AIBW).

Wskaźnik należnej masy ciała (ang. ideal body weight, IBW) oblicza się w następujący sposób:

IBW dla mężczyzn (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{wzrost w cm} - 152)$;

IBW dla kobiet (kg) = $45 + 0,91 \times (\text{wzrost w cm} - 152)$.

Skorygowany wskaźnik należnej masy ciała (AIBW) oblicza się w następujący sposób:

$AIBW = IBW + 0,25 \times (\text{rzeczywista masa ciała} - IBW)$

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u otyłych pacjentów z tej grupy o wskaźniku masy ciała: $\text{Masa (kg)} / (\text{m}^2 \text{ pc.}) > 30 \text{ kg/m}^2 \text{ pc.}$ do uzyskania większej ilości danych na ten temat.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie prowadzono badań u chorych z niewydolnością nerek, jednak biorąc pod uwagę fakt, że busulfan w umiarkowanym stopniu jest wydalany z moczem, nie zaleca się modyfikacji dawkowania u tych pacjentów.

Zaleca się jednak ostrożność podczas stosowania (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Badania produktu Busilvex oraz busulfanu nie były prowadzone u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Szczególnie u chorych z ciężką niewydolnością wątroby zaleca się ostrożność (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Busilvex przed podaniem należy rozcieńczyć. Końcowe stężenie busulfanu powinno wynosić około 0,5 mg/ml. Busilvex należy podawać we wlewie dożylnym przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Produktu Busilvex nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), ani we wstrzyknięciu do żył obwodowych.

Każdy chory powinien otrzymać premedykację lekiem przeciwdrgawkowym w celu zapobiegania drgawkom, jakie opisywano po zastosowaniu dużych dawek busulfanu.

Leki przeciwdrgawkowe należy podawać 12 godzin przed i do 24 godzin po ostatniej dawce produktu Busilvex.

Wszyscy dorośli pacjenci oraz dzieci i młodzież objęci badaniem otrzymywali fenytoinę lub benzodiazepiny, jako leczenie zapobiegające występowaniu drgawek (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Przed pierwszą dawką produktu Busilvex należy podać leki przeciwwymiotne i kontynuować to leczenie według stałego schematu zgodnego z lokalnymi wytycznymi przez cały okres terapii.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Następstwem leczenia produktem Busilvex w zalecanej dawce i schemacie jest całkowite zahamowanie czynności szpiku kostnego, występujące u wszystkich chorych. Może występować ciężka granulocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość lub jakiegokolwiek skojarzenie tych stanów. Podczas leczenia i do momentu wyzdrowienia należy często wykonywać pełną morfologię z rozmazem krwinek białych i liczbą płytek krwi.

Profilaktyczne lub empiryczne stosowanie leków przeciwwskażnych (przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych) należy rozważyć w zapobieganiu i leczeniu zakażeń w okresie neutropenii. W zależności od wskazań lekarskich, można stosować preparaty płytek krwi i krwinek czerwonych oraz czynniki wzrostu, takie jak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).

U dorosłych, całkowita liczba neutrofilów średnio po 4 dniach po przeszczepieniu wynosiła $< 0,5 \times 10^9/l$ u 100% chorych i wracała do normy średnio po 10 i 13 dniach, odpowiednio po autologicznym i allogenicznym przeszczepieniu (średni okres neutropenii wynosił odpowiednio 6 i 9 dni). Trombocytopenia ($< 25 \times 10^9/l$ lub wymagająca przetoczenia płytek krwi) występowała średnio po 5-6 dniach u 98% pacjentów. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $< 8,0 \text{ g/dl}$) występowała u 69% pacjentów.

U dzieci i młodzieży, bezwzględna liczba neutrofilów średnio po 3 dniach po przeszczepieniu wynosiła $< 0,5 \times 10^9/l$ u 100% pacjentów i wracała do normy średnio po 5 i 18,5 dniach odpowiednio po autogenicznym i allogenicznym przeszczepie. U dzieci, trombocytopenia ($< 25 \times 10^9/l$ lub wymagająca transfuzji płytek) występowała u 100% pacjentów. Niedokrwistość (hemoglobina $< 8,0 \text{ g/dl}$) występowała u 100% pacjentów.

U dzieci o masie ciała $< 9 \text{ kg}$ monitorowanie terapeutycznego stężenia leku może być uzasadnione w indywidualnych przypadkach, szczególnie u bardzo małych dzieci i noworodków (patrz punkt 5.2).

Komórki anemii Fanconiego wykazują nadwrażliwość na preparaty powodujące połączenia krzyżowe. Doświadczenie kliniczne w stosowaniu busulfanu w kondycjonowaniu przed przeszczepieniem komórek szpiku kostnego u dzieci z anemią Fanconiego jest dotąd niewielkie. Dlatego Busilvex powinien być stosowany z ostrożnością u tego typu pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Busilvex ani busulfanu nie było badane u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ponieważ busulfan jest metabolizowany głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podając Busilvex chorym z istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, szczególnie w przypadkach ciężkiej niewydolności wątroby. W celu wczesnego rozpoznania działania hepatotoksycznego, należy regularnie oznaczać aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny w okresie 28 dni po przeszczepieniu.

Choroba żylna-okluzyjna wątroby jest głównym powikłaniem, jakie może wystąpić podczas leczenia produktem Busilvex. Pacjenci, którzy byli wcześniej poddani radioterapii, przynajmniej trzem lub więcej cyklom chemioterapii lub zabiegowi przeszczepienia komórek macierzystych, stanowią grupy podwyższonego ryzyka (patrz punkt 4.8).

Ostrożność należy zachować, jeżeli przed (poniżej 72 godzin) lub w czasie leczenia produktem Busilvex podawano paracetamol ze względu na możliwe spowolnienie metabolizmu busulfanu (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych nie potwierdzono występowania tamponady serca lub innych specyficznych działań kardiotoksycznych związanych z podawaniem produktu Busilvex. Należy jednak regularnie monitorować czynność serca u pacjentów otrzymujących Busilvex (patrz punkt 4.8).

W badaniach z zastosowaniem produktu Busilvex wystąpił jeden przypadek zgonu spowodowany zespołem ostrej niewydolności oddechowej z występującą następnie niewydolnością oddechową związaną ze śródmiąższowym zwłóknieniem płuc, aczkolwiek etiologia tego zespołu nie została wyjaśniona. Ponadto busulfan może powodować działania toksyczne w stosunku do układu oddechowego, które mogą sumować się z działaniami innych środków cytotoksycznych. Dlatego należy zwrócić uwagę na wszelkie objawy ze strony układu oddechowego u pacjentów poddanych wcześniej radioterapii śródpiersia lub płuca (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia produktem Busilvex należy rozważyć okresową kontrolę czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia dużymi dawkami busulfanu opisywano występowanie drgawek. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania zalecanych dawek produktu Busilvex pacjentom z drgawkami w wywiadzie. Należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwdrgawkową. U dorosłych i u dzieci wszystkie dane z badań dotyczące takiej profilaktyki podczas leczenia produktem

Busilvex odnoszą się do fenytoiny lub benzodiazepin. Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych na farmakokinetykę busulfanu badano w badaniu II fazy (patrz punkt 4.5).

Pacjentów należy informować o zwiększonym ryzyku wystąpienia wtórnej choroby nowotworowej. Na podstawie wyników badań u ludzi busulfan został sklasyfikowany przez Międzynarodową Agencję do Badań nad Rakiem (ang. International Agency for Research on Cancer, IARC) jako ludzki karcynogen. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) potwierdziła związek przyczynowy pomiędzy ekspozycją na busulfan a rakiem. U chorych na białaczkę, leczonych busulfanem, występowało wiele różnych zaburzeń cytologicznych, a u niektórych rozwijał się rak. Uważa się, że busulfan ma działanie białaczkogenne.

Płodność

Busulfan może upośledzać płodność. Dlatego mężczyznom leczonym produktem Busilvex zaleca się, aby nie planowali ojcostwa w czasie leczenia oraz do 6 miesięcy po leczeniu oraz aby rozważyli możliwość kriokonserwacji nasienia przed leczeniem ze względu na ryzyko wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia produktem Busilvex. Zahamowanie czynności jajników, brak miesiączki oraz objawy przekwitania często obserwuje się u pacjentek przed menopauzą. Podawanie busulfanu dziewczynkom przed okresem pokwitania hamowało dojrzewanie ze względu na niewydolność jajników. U mężczyzn opisywano impotencję, bezpłodność, brak plemników w nasieniu oraz zanik jąder. Rozpuszczalnik dimetyloacetamid (DMA) również może upośledzać płodność. DMA obniża płodność u samców i samic gryzoni (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT), w tym przypadki zgonów, w wysokodawkowych schematach kondycjonowania, w których busulfan podawano w skojarzeniu z innym leczeniem kondycjonującym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych prób klinicznych w celu oceny interakcji lek-lek między podawanym dożylnie busulfanem a itrakonazolem lub metronidazolem. Z opublikowanych wyników badań u dorosłych wynika, że podawanie itrakonazolu pacjentom otrzymującym duże dawki busulfanu może powodować obniżenie klirensu busulfanu.

Istnieją również opublikowane doniesienia o zwiększonym stężeniu busulfanu w osoczu po podaniu metronidazolu. Pacjenci, którzy są równocześnie leczeni busulfanem i itrakonazolem lub metronidazolem, powinni być uważnie monitorowani w celu wykrycia toksyczności busulfanu. Nie obserwowano interakcji w przypadku stosowania busulfanu w skojarzeniu z flukonazolem (lek przeciwgrybiczy).

Publikowane wyniki badań u dorosłych sugerują, że ketobemidon (analgetyk) może powodować wzrost stężenia busulfanu w surowicy. Dlatego w przypadku skojarzonego leczenia oboma związkami należy zachować szczególną ostrożność.

Odnosnie zastosowania leczenia schematem BuCy2 u dorosłych donoszono, że odstęp pomiędzy ostatnią doustną dawką busulfanu a pierwszą dawką cyklofosfamidu może wpływać na występowanie objawów toksyczności. Obserwowano zmniejszoną częstość występowania choroby żylna-okluzyjnej wątroby (ang. hepatic veno-occlusive disease, HVOD) i innych reakcji toksycznych związanych z tym schematem leczenia u pacjentów, u których odstęp pomiędzy ostatnią doustną dawką busulfanu a pierwszą dawką cyklofosfamidu był dłuższy niż 24 godziny.

Nie istnieje wspólny szlak metaboliczny busulfanu i fludarabiny.

W opublikowanych badaniach nie opisywano interakcji lekowych między dożylnym busulfanem a fludarabiną u dorosłych leczonych wg schematu z FB.

U dzieci i młodzieży stosując schemat leczenia BuMel stwierdzono, że podawanie melfalanu przed upływem 24 godzin od ostatniej doustnej dawki busulfanu może wpływać na wystąpienie toksyczności.

Paracetamol powoduje zmniejszenie stężenia glutationu we krwi i tkankach, a więc może także prowadzić do obniżenia klirensu busulfanu, jeśli zastosowany jest w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.4).

Fenytoinę lub benzodiazepiny podawano w celu zapobiegania drgawkom pacjentom w badaniach klinicznych z zastosowaniem busulfanu dożylnie (patrz punkty 4.2 i 4.4). Równoczesne podawanie fenytoiny i dużych dawek busulfanu doustnie powodowało zwiększenie klirensu busulfanu w wyniku indukcji S-transferazy glutationowej. Tej interakcji nie stwierdzono w przypadku stosowania benzodiazepin, tj. diazepamu, klonazepamu i lorazepamu, w zapobieganiu drgawkom w leczeniu skojarzonym z busulfanem w dużych dawkach.

Nie ma dowodu na pobudzający wpływ fenytoiny w danych dla produktu Busilvex. Przeprowadzono badanie II fazy, aby ocenić wpływ profilaktycznego leczenia przeciwdrgawkowego na farmakokinetykę busulfanu podawanego dożylnie. W badaniu tym, 24 dorosłych pacjentów otrzymało klonazepam (0,025-0,03 mg/kg/dobę w ciągłym wlewie dożylnym) jako leczenie przeciwdrgawkowe. Dane farmakokinetyczne tych pacjentów porównano z danymi z wywiadu zebranymi u pacjentów, którym podano fenytoinę. Analiza danych metodą farmakokinetyki populacji nie wykazała różnic w klirensie busulfanu podanym dożylnie między zastosowaniem fenytoiny i klonazepamu, dlatego bez względu na rodzaj zastosowanego profilaktycznego leczenia przeciwdrgawkowego otrzymano podobne stężenia busulfanu w osoczu.

Nie obserwowano interakcji w przypadku stosowania busulfanu w skojarzeniu z lekami przeciwwymiotnymi 5-HT₃, jak ondansetron i granisetron.

Podczas jednoczesnego podawania busulfanu i deferazyroksu obserwowano zwiększenie stopnia narażenia na busulfan. Mechanizm leżący u podłoża tej interakcji nie został w pełni wyjaśniony. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia busulfanu w osoczu i, w razie konieczności, dostosowanie dawki busulfanu u pacjentów leczonych obecnie lub ostatnio deferazyroksem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

HPCT jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży; dlatego stosowanie produktu Busilvex jest przeciwwskazane w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (obumieranie zarodków i płodów oraz ich wady rozwojowe) (patrz punkt 5.3).

Nie ma danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania zarówno busulfanu, jak i DMA u kobiet w ciąży. Opisano kilka przypadków wad wrodzonych po doustnym stosowaniu małych dawek busulfanu, jednak związek ze stosowaniem substancji czynnej nie został potwierdzony; stwierdzono także, że ekspozycja w trzecim trymestrze ciąży może być związana z zaburzeniami wzrostu wewnątrzmacicznego płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz do 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy busulfan i DMA są wydzielane z ludzkim mlekiem. Biorąc pod uwagę potencjalne działanie rakotwórcze busulfanu, potwierdzone w badaniach u ludzi i zwierząt, karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia produktem Busilvex.

Płodność

Busulfan i DMA mogą zmniejszać płodność mężczyzn i kobiet. Z tego powodu zaleca się leczonym mężczyznom zastosowanie środków uniemożliwiających zapłodnienie w czasie leczenia oraz przez 6 miesięcy po jego zakończeniu, a także rozważyć możliwość kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia na wypadek wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie charakterystyki bezpieczeństwa

Busilvex w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem

Dorośli

Dane na temat działań niepożądanych pochodzą z dwóch badań klinicznych (n=103) z zastosowaniem produktu Busilvex. Ciężką toksyczność dotyczącą układu krwionośnego, wątroby i układu oddechowego uznano za oczekiwane następstwo schematu kondycjonującego (ablacyjnego) i procesu przeszczepienia. Obejmuje ona zakażenie i chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. Graft-versus host disease, GVHD), które, chociaż nie bezpośrednio związane, stanowiły najważniejsze przyczyny chorobowości i śmiertelności, szczególnie po allogenicznym HPCT.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Zahamowanie czynności szpiku kostnego i układu immunologicznego stanowią pożądane efekty terapeutyczne leczenia kondycjonującego. Dlatego u wszystkich chorych obserwowano znaczną cytopenię: leukopenia u 96%, trombocytopenia u 94% i niedokrwistość u 88%. Średni czas do wystąpienia neutropenii wynosił 4 dni, zarówno w autologicznych, jak i allogenicznych przeszczepieniach. Średni czas trwania neutropenii wynosił 6 dni i 9 dni odpowiednio dla przeszczepień autologicznych i allogenicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość występowania ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (a-GVHD) oceniano w badaniu OMC-BUS-4 (przeszczepy allogeniczne) (n=61). U 11 pacjentów (18%) stwierdzono a-GVHD. Częstość występowania a-GVHD w stopniu I-II wynosiła 13% (8/61), natomiast w stopniu III-IV 5% (3/61). U 3 pacjentów przebieg ostrej GVHD został uznany za ciężki. Przewlekłą GVHD (c-GVHD) raportowano, jeżeli miała ciężki przebieg lub była przyczyną zgonu; przyczyną zgonu była w 3 przypadkach.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

U 39% chorych (40/103) stwierdzono jeden lub więcej epizodów choroby zakaźnej, z czego 83% (33/40) sklasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane. Zapalenie płuc doprowadziło do zgonu w 1% (1/103), a u 3% zostało uznane za zagrażające życiu. Inne zakażenia uznano za ciężkie u 3% pacjentów. Gorączka wystąpiła u 87% pacjentów, w tym 84% sklasyfikowano jako przypadki łagodne/umiarkowane, a 3% jako ciężkie. U 47% pacjentów opisano dreszcze, które były łagodne/umiarkowane u 46% i ciężkie u 1%.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

15% ciężkich działań niepożądanych obejmowało reakcje hepatotoksyczne. HVD uznaje się za potencjalne powikłanie leczenia kondycjonującego po przeszczepieniu. HVD stwierdzono u 6 z 103 pacjentów (6%). HVD występował u: 8,2% (5/61) chorych po przeszczepieniach allogenicznych (przebieg śmiertelny u 2 pacjentów) oraz u 2,5% (1/42) pacjentów po przeszczepieniach autologicznych. Obserwowano także zwiększenie stężenia bilirubiny (n=3) i AspAT (n=1). Dwóch z opisanych 4 pacjentów z objawami hepatotoksyczności, należało do grupy pacjentów z rozpoznanym HVD.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

W badaniach z zastosowaniem produktu Busilvex, u jednego pacjenta opisano zespół ostrej niewydolności oddechowej z następową niewydolnością oddechową (prowadzącą do zgonu) w przebiegu śródmiąższowego zwłóknienia płuc.

Dzieci i młodzież

Informacje o działaniach niepożądanych otrzymano z pediatrycznego badania klinicznego (n=55). Poważne reakcje toksyczne, obejmujące wątrobę i układ oddechowy, uznano za oczekiwane następstwa leczenia utrwalającego i zabiegu przeszczepienia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość występowania ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (a-GVHD) oceniano u pacjentów po przeszczepach allogenicznych (n=28). U 14 pacjentów (50%) wystąpiła a-GVHD. Częstość występowania a-GVHD w stopniu I-II wynosiła 46,4% (13/28), natomiast w stopniu III-IV 3,6% (1/28). Przewlekłą GVHD zaobserwowano jedynie w przypadku, gdy była przyczyną zgonu: jeden z pacjentów zmarł po 13 miesiącach od przeszczepienia.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Choroby zakaźne (udokumentowana i nieudokumentowana gorączka z neutropenią) występowały u 89% pacjentów (49/55). Łagodną/umiarkowaną gorączkę zanotowano u 76% pacjentów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Podwyższony poziom aminotransferaz 3. stopnia zanotowano u 24% pacjentów. Chorobę żylną-okluzyjną (ang. Veno Occlusive Disease, VOD) obserwowano odpowiednio po 15% (4/27) i 7% (2/28) przeszczepień autologicznych i allogenicznych. VOD nie prowadziła do zgonów ani nie miała ciężkiego przebiegu i ustępowała we wszystkich przypadkach.

Busilvex w skojarzeniu z fludarabiną (FB)

Dorośli

Przeprowadzono ocenę profilu bezpieczeństwa produktu Busilvex w skojarzeniu z fludarabiną (FB) na podstawie przeglądu zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach opublikowanych danych z badań klinicznych z zastosowaniem schematu RIC. W ramach tych badań łącznie 1574 pacjentów otrzymało FB według schematu kondycjonującego o zmniejszonej intensywności (ang. reduced-intensity conditioning, RIC) przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Supresja szpiku kostnego i immunosupresja były pożądanymi skutkami terapeutycznymi tego schematu kondycjonującego, w związku z czym nie uznawano ich za działania niepożądane.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Występowanie epizodów zakaźnych lub reaktywacji oportunistycznych czynników zakaźnych wynika przede wszystkim ze stanu odporności pacjenta poddanego leczeniu wg schematu kondycjonującego.

Najczęstszymi zakaźnymi działaniami niepożądanymi były: reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem (CMV) [zakres: 30,7% – 80,0%], reaktywacja zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) [zakres: 2,3% – 61%], zakażenia bakteryjne [zakres: 32,0% – 38,9%] i zakażenia wirusowe [zakres: 1,3% – 17,2%].

Zaburzenia żołądka i jelit:

Największa częstość występowania nudności i wymiotów wynosiła 59,1%, a największa częstość występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej wynosiła 11%.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Sugerowano, że schematy kondycjonujące uwzględniające fludarabinę wiążą się ze zwiększoną częstością występowania zakażeń oportunistycznych po zabiegu przeszczepienia ze względu na działanie immunosupresyjne tego leku. Późne krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego występujące 2 tygodnie po zabiegu przeszczepienia może wiązać się z zakażeniem wirusowym/reaktywacją zakażenia wirusowego. Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, w tym te na podłożu zakażenia wirusowego, obserwowano z częstością od 16% do 18,1%.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Chorobę żylną-okluzyjną obserwowano z częstością od 3,9% do 15,4%.

Oceniano również umieralność związaną z leczeniem/umieralność niezwiązaną z nawrotem choroby (ang. treatment-related mortality/non-relapse mortality, TRM/NRM) do dnia +100 po zabiegu przeszczepienia, na podstawie przeglądu opublikowanych danych z badań klinicznych. Uznano, że są to zgony, które można przypisać wtórnym działaniom niepożądanym po HPCT i które nie mają związku z nawrotem/progresją podstawowych nowotworów złośliwych krwi.

Najczęstszymi przyczynami zgłoszonych TRM/NRM były: zakażenia, GVHD, choroby płuc i niewydolność narządowa.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane pochodzące z obserwacyjnego badania po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono w tabelach z częstością określoną jako „częstość nieznana”.

Busilvex w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem

Działania niepożądane, u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży występujące częściej niż w pojedynczych przypadkach, podano poniżej, sklasyfikowane według układów narządowych i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Układ narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa Zapalenie gardła			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Trombocytopenia Gorączka neutropeniczna Niedokrwistość Pancytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja alergiczna			
Zaburzenia endokrynologiczne				Hipogonadyzm **
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia Hiperglikemia Hipokalcemia Hipokaliemia Hipomagnezemia Hipofosfatemia	Hiponatremia		
Zaburzenia psychiczne	Lęk Depresja Bezsenna	Splątanie	Majaczenie Nerwowość Omamy Pobudzenie	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy Zawroty głowy		Drgawki Encefalopatia Krwotok mózgowy	
Zaburzenia oka				Zaćma Ścieńczenie rogówki Zaburzenia soczewek ***
Zaburzenia serca	Tachykardia	Zaburzenia rytmu Migotanie	Skurcze dodatkowe	

		przedsionków Kardiomegalia Wysięk osierdziowy Zapalenie osierdzia	komorowe Bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Zakrzepica Rozszerzenie naczyń		Zakrzepica tętnicy udowej Zespół nieszczelności naczyń włosowatych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Krwawienie z nosa Kaszel Czkawka	Hiperwentylacja Niewydolność oddechowa Krwotoki pęcherzykowe Astma Niedodma Wysięk opłucnowy	Hipoksja	Choroba śródmiaższowa płuc**
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej Biegunka Ból brzucha Nudności Wymioty Niestrawność Wodobrzusze Zaparcie Dyskomfort w okolicy odbytu	Krwawe wymioty Niedrożność Zapalenie przełyku	Krwotok z przewodu pokarmowego	Hipoplazja zębów**
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hepatomegalia Żółtaczka	Choroba żylna-okluzyjna wątroby *		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd Łysienie	Łuszczenie skóry Rumień Zaburzenia pigmentacji		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe Ból pleców Bóle stawowe			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Dyzuria Oliguria	Krwiomocz Umiarkowana niewydolność nerek		
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi				Przedwczesna menopauza Niewydolność jajników**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie Dreszcze Gorączka Ból w klatce piersiowej Obrzęk Obrzęk uogólniony			

	Ból Ból lub zapalenie w Miejsu wstrzyknięcia Zapalenie błon śluzowych			
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia bilirubiny Zwiększenie aktywności GGT Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej Zwiększenie masy ciała Nieprawidłowe odgłosy oddechowe Zwiększenie stężenia kreatyniny	Zwiększenie stężenia mocznika Obniżenie frakcji wyrzutowej		

* choroba żylna-okluzyjna wątroby występuje częściej u dzieci i młodzieży.

** raportowano po wprowadzeniu do obrotu busulfanu dożylnego

*** raportowano po wprowadzeniu do obrotu busulfanu stosowanego doustnie

Busilvex w skojarzeniu z fludarabiną (FB)

Częstość występowania każdego z działań niepożądanych przedstawionych w poniższej tabeli została zdefiniowana na podstawie największej częstości obserwowanej w opublikowanych badaniach klinicznych oceniających schemat RIC, w których jasno zidentyfikowano populację leczoną FB, niezależnie od schematu podawania busulfanu i punktów końcowych. Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w więcej niż pojedynczym przypadku, zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową i według częstości występowania.

Układ narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie wirusowe Reaktywacja zakażenia CMV Reaktywacja zakażenia EBV Zakażenie bakteryjne	Inwazyjne zakażenie grzybicze Zakażenie płuc	Ropień mózgu Zapalenie tkanki podskórnej Posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Hipoalbuminemia Zaburzenia gospodarki elektrolitowej Hiperglikemia		Jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne			Pobudzenie Stan splątania Omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy Zaburzenia układu nerwowego	Krwotok mózgowy Encefalopatia

		[niesklasyfikowane gdzie indziej]	
Zaburzenia serca			Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwotok płucny	Niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty Biegunka Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej		Krwotok z przewodu pokarmowego Hipoplazja zębów*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba żyłno-okluzyjna wątroby		Żółtaczką Choroby wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego**	Choroba nerek	Skąpomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błon śluzowych		Osłabienie Obrzęk Ból
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia bilirubiny Zwiększenie aktywności fosfataz zasadowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności GGT Zwiększenie masy ciała

* raportowano po wprowadzeniu leku do obrotu

** w tym krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego na podłożu zakażenia wirusowego

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Głównym objawem toksyczności jest znacznego stopnia ablacja szpiku kostnego i pancytopenia; przedawkowanie może również powodować zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, płuc i przewodu pokarmowego.

Nie jest znane antidotum dla produktu Busilvex inne niż przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przy braku HPCT zalecana dawka produktu Busilvex prowadziłaby do przedawkowania busulfanu. Należy ściśle monitorować stan hematologiczny i zastosować odpowiednio intensywne leczenie podtrzymujące w zależności od wskazań lekarskich.

W dwóch doniesieniach stwierdzono, że busulfan poddaje się dializie, tak więc zastosowanie tej metody należy rozważyć w przypadku przedawkowania. Ponieważ busulfan jest metabolizowany poprzez sprzęganie z glutationem, można rozważyć podawanie glutationu.

Należy pamiętać, że przedawkowanie produktu Busilvex prowadzi także do zwiększenia ekspozycji na DMA. U ludzi podstawowe powikłania po tym środku obejmują hepatotoksyczność i działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zmiany w obrębie OUN występują przed innymi cięższymi działaniami niepożądanymi. Nie jest znane specyficzne antidotum dla DMA. W przypadku przedawkowania, leczenie obejmuje ogólne środki podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Sulfoniany alkilu, kod ATC: L01AB01.

Mechanizm działania

Busulfan jest silnym lekiem cytotoksycznym oraz dwufunkcyjnym czynnikiem alkilującym. W środowisku wodnym, uwalnianie grup metanosulfonianowych prowadzi do powstania jonów karbonionowych (karbokationów), które mogą powodować alkilację DNA, chociaż uważa się, że na tym polega istotny mechanizm biologiczny efektu cytotoksycznego tego leku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Busilvex w skojarzeniu z cyklofosfamidem

Dorośli

Dokumentacja bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Busilvex w skojarzeniu z cyklofosfamidem w schemacie BuCy2 przed przeprowadzeniem klasycznego allogenicznego i (lub) autologicznego HPCT pochodzi z dwóch badań klinicznych (OMC-BUS-4 i OMC-BUS-3).

Dwa prospektywne, jednoramienne, otwarte, niekontrolowane badania II fazy przeprowadzono w grupie pacjentów z chorobą hematologiczną, większość z nich była w stadium choroby zaawansowanej.

Badaniem objęto chorych na ostrą białaczkę po pierwszej remisji, podczas pierwszego lub kolejnego nawrotu, w okresie pierwszej remisji (wysokie ryzyko) oraz po nieudanej indukcji; przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej lub zaawansowanej; pierwotną oporną na leczenie lub nawrotową oporną na leczenie chorobę Hodgkina oraz chłoniaka nieziarniczego, a także zespół mielodysplastyczny.

Pacjenci otrzymali busulfan w dawce 0,8 mg/kg mc. we wlewie co 6 godzin – razem 16 dawek, a następnie cyklofosfamid w dawce 60 mg/kg mc. raz na dobę przez dwa dni (schemat BuCy2). Pierwotnymi parametrami skuteczności w tych badaniach były: ablacja szpiku kostnego, przyjęcie przeszczepu, nawrót i przeżycie.

W obu badaniach wszyscy pacjenci otrzymali Busilvex według schematu 16/16 dawek. Żadnych pacjentów nie wykluczono z próby z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu Busilvex.

U wszystkich pacjentów obserwowano całkowite zahamowanie czynności szpiku kostnego. Czas do zwiększenia bezwzględnej liczby neutrofilów (ang. absolute neutrophil count, ANC) powyżej $0,5 \times 10^9/l$ wynosił 13 dni (zakres 9-29 dni) u chorych po przeszczepieniach allogenicznych (OMC-BUS-4) oraz 10 dni (zakres 8-19 dni) u chorych po przeszczepieniach autologicznych (OMC-BUS-3). U wszystkich ocenianych pacjentów dokonano przeszczepów. Nie zaobserwowano pierwotnych ani wtórnych odrzuceń przeszczepów. Ogólne wskaźniki śmiertelności i chorobowości (poza nawrotami) po 100 dniach od alloprzeszczepienia wynosiły odpowiednio 13% (8/61) i 10% (6/61). W tym samym okresie nie obserwowano zgonów u biorców przeszczepów autologicznych.

Dzieci i młodzież

Dokumentacja bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Busilvex w skojarzeniu z cyklofosfamidem w schemacie BuCy4 lub melfalanem w schemacie BuMel przed tradycyjnym allogenicznym i (lub) autogennym HPCT pochodzi z próby klinicznej F60002 IN 101 G0.

U pacjentów zastosowano schemat dawkowania opisany w punkcie 4.2.

U wszystkich pacjentów obserwowano głęboką supresję szpiku kostnego. Czas do wzrostu bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) powyżej $0,5 \times 10^9/l$ wynosił 21 dni (zakres 12-47 dni) u pacjentów po przeszczepach allogenicznych oraz 11 dni (zakres 10-15 dni) u pacjentów po przeszczepach autogennych. U wszystkich dzieci dokonano przeszczepów. Nie zaobserwowano pierwotnych ani wtórnych odrzuceń przeszczepów. U 93% pacjentów po alloprzeszczepach obserwowano całkowity chimeryzm. Nie obserwowano zgonów spowodowanych leczeniem w ciągu pierwszych 100 dni oraz do roku po przeszczepieniu.

Busilvex w skojarzeniu z fludarabiną (FB)

Dorośli

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Busilvex w skojarzeniu z fludarabiną (FB) przed allogenicznym HPCT pochodzi z przeglądu piśmiennictwa obejmującego 7 opublikowanych badań z udziałem 731 pacjentów z nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z linii szpikowej i limfoidalnej, u których stosowano dożylny busulfan we wlewie podawanym raz na dobę zamiast czterech dawek na dobę.

Pacjenci otrzymywali schemat kondycjonujący polegający na podawaniu fludarabiny, po którym natychmiast następowało podanie pojedynczej dawki dobowej busulfanu $3,2 \text{ mg/kg}$ w ciągu 2 lub 3 kolejnych dni. Całkowita dawka busulfanu na jednego pacjenta wynosiła od $6,4 \text{ mg/kg}$ do $9,6 \text{ mg/kg}$.

Podawanie go w skojarzeniu z FB umożliwiało skuteczną mieloablację zależną od intensywności schematu kondycjonującego warunkowaną zmianą liczby dni podawania infuzji busulfanu. W większości badań opisywano szybkie i pełne przyjęcie przeszczepu u 80–100% pacjentów. W większości publikacji donoszono o pełnym chimeryzmie dawcy w dniu +30 u 90–100% pacjentów. Odległe wyniki kliniczne potwierdziły, że skuteczność utrzymywała się bez niespodziewanych działań.

Udostępniono dane z niedawno zakończonego prospektywnego, wielośrodkowego badania fazy 2 obejmującego 80 pacjentów w wieku od 18 do 65 lat z rozpoznanymi nowotworami złośliwymi krwi różnego rodzaju, których poddano allo-HCT z zastosowaniem schematu kondycjonującego o zmniejszonej intensywności z użyciem FB (i produktu Busilvex przez 3 dni). W tym badaniu przeszczep przyjął się u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego, po okresie od allo-HCT, którego mediana wynosiła 15 dni (zakres: 10–23). Obliczony narastająco wskaźnik odnowy granulocytów obojętnochłonnych po 28 dniach wynosił 98,8% (95%CI: 85,7–99,9%). Przeszczep płytek przyjął się po okresie od allo-HCT, którego mediana wynosiła 9 dni (zakres: 1–16). Wskaźnik dwuletniego OS wynosił 61,9% (95%CI: 51,1–72,7%). Po dwóch latach narastająca częstość występowania NRM wynosiła 11,3% (95%CI: 5,5–19,3%), a nawrotu lub progresji po allo-HCT: 43,8% (95%CI: 31,1–55,7%). Estymator Kaplana-Meiera DFS po 2 latach wynosił 49,9% (95%CI: 32,6–72,7).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka produktu Busilvex była przedmiotem badań. Przedstawione informacje o biotransformacji i wydalaniu są oparte o wyniki badań z zastosowaniem busulfanu doustnie.

Farmakokinetyka u dorosłych

Wchłanianie

Farmakokinetykę busulfanu podawanego dożylnie badano u 124 pacjentów po 2 godzinnym wlewie dożylnym leku po każdej z 16 dawek podawanych przez 4 dni. Biodostępność busulfanu podanego w postaci wlewu dożylnego jest natychmiastowa i całkowita. Podobne parametry krwi obserwowano porównując stężenia leku w surowicy u dorosłych pacjentów otrzymujących busulfan doustnie w dawce 1 mg/kg mc. oraz dożylnie w dawce 0,8 mg/kg mc. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej, wykonanej u 102 pacjentów, obserwowano niewielką zmienność reakcji po ekspozycji na busulfan pomiędzy pacjentami (CV=21%) oraz dla każdego pacjenta (CV=12%).

Dystrybucja

Końcowa objętość dystrybucji V_z wahała się w granicach 0,62 – 0,85 l/kg.

Stężenia busulfanu w płynie mózgowo-rdzeniowym są porównywalne ze stężeniami w osoczu, chociaż są prawdopodobnie niewystarczające do wywołania działania przeciwnowotworowego. Odwracalne wiązanie leku z białkami osocza wynosi około 7%, natomiast wiązanie nieodwracalne, głównie z albuminami, około 32%.

Metabolizm

Busulfan jest metabolizowany głównie na drodze sprzęgania z glutationem (proces samoistny lub katalizowany przez S-transferazę glutationową). Produkt sprzęgania z glutationem jest następnie dalej metabolizowany w wątrobie na drodze utleniania. Uważa się, że żaden z metabolitów nie wpływa znacząco na skuteczność lub toksyczność leku.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy wynosił 2,25 – 2,74 ml/minutę/kg. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosił od 2,8 do 3,9 godziny.

Około 30% podanej dawki jest wydzielane z moczem po 48 godzinach, w tym 1% w postaci niezmienionej. Wydalanie z kałem jest śladowe. Nieodwracalne wiązanie z białkami może wyjaśniać niepełne wydalanie. Nie wyklucza się także roli długo utrzymujących się metabolitów.

Liniowość

Po dożylnym podaniu busulfanu w dawkach do 1 mg/kg mc. potwierdzono proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji na busulfan.

W porównaniu ze schematem dawkowania cztery razy na dobę schemat dawkowania raz na dobę charakteryzuje się większym stężeniem maksymalnym, brakiem kumulacji leku w ustroju i okresem usunięcia leku z organizmu (bez wykrywalnego stężenia krążącego busulfanu) między kolejnymi podaniami. Przegląd piśmiennictwa umożliwia porównanie serii badań FK wykonanych albo w ramach tego samego badania klinicznego, albo między badaniami klinicznymi. Wykazał brak zmian parametrów FK niezależnych od dawki bez względu na dawkowanie leku czy schemat podawania. Wydaje się, że zalecana dawka dożylna busulfanu podawana w postaci pojedynczego wlewu (3,2 mg/kg) lub w ramach 4 wlewów podzielonych (0,8 mg/kg) zapewniała równoważną dobową ekspozycję osoczną, z podobną zmiennością międzyosobniczą i wewnątrzosobniczą. W rezultacie kontrola AUC dożylnego busulfanu w okienkach terapeutycznych nie jest modyfikowana i wykazano podobne możliwości uzyskania parametrów docelowych po zastosowaniu obu schematów.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Piśmiennictwo na temat busulfanu wskazuje na istnienie okienka terapeutycznego AUC pomiędzy 900 a 1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuta}$ po każdym podaniu (co odpowiada dobowej ekspozycji między 3600 and 6000 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuta}$). Podczas badań klinicznych z podawaniem dożylnie busulfanu w dawce 0,80 mg/kg cztery razy na dobę wartości AUC u 90% pacjentów były poniżej górnej granicy AUC (1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuta}$) i u przynajmniej 80% znajdowały się w obrębie docelowego okienka

terapeutycznego (900-1500 $\mu\text{mol/L.minuta}$). Podobny wskaźnik docelowy uzyskuje się w przypadku ekspozycji dobowej na poziomie 3600 - 6000 $\mu\text{mol/L.minuta}$ po dożylnym podaniu busulfanu w dawce 3,2 mg/kg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na skutek działania busulfanu po podaniu dożylnym nie był przedmiotem oceny.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na skutek działania busulfanu po podaniu dożylnym nie był przedmiotem oceny. Niemniej jednak ryzyko reakcji toksycznych ze strony wątroby może być jednak zwiększone w tej populacji.

Nie udowodniono wpływu wieku na klirens busulfanu podawanego drogą dożylną u pacjentów w wieku powyżej 60 lat.

Dzieci i młodzież

Ustalono stałą zmienność klirensu w granicach 2,52-3,97 ml/min./kg u dzieci od < 6 miesięcy do 17 lat. Okres półtrwania w fazie końcowej mieścił się w zakresie 2,24-2,5 h.

Zmienność pomiędzy pacjentami oraz osobnicza w odniesieniu do ekspozycji osocza była odpowiednio niższa niż 20% i 10%.

Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyki obejmującą dużą kohortę 205 dzieci z równomiernym rozkładem pod względem masy ciała (od 3,5 do 62,5 kg), charakterystyki biologicznej i rodzaju występujących chorób (złośliwe i niezłośliwe), czyli reprezentatywnej dla znacznej heterogenności dzieci poddawanych HPCT. W badaniu tym wykazano, że masa ciała stanowi główną współmienną odpowiedzialną za zmienność farmakokinetyki busulfanu u dzieci w zależności od powierzchni ciała lub wieku.

Zalecane dawkowanie u dzieci określone w punkcie 4.2 umożliwiło uzyskanie wartości stężenia z zakresu okna terapeutycznego (900-1500 $\mu\text{mol/L.minuta}$) u ponad 70% do 90% dzieci o masie ciała ≥ 9 kg. Jakkolwiek większą zmienność obserwowano u dzieci o masie ciała < 9 kg, co prowadziło do uzyskiwania stężeń z zakresu okna terapeutycznego (900-1500 $\mu\text{mol/L.minuta}$) u do 60% dzieci. U 40% dzieci o masie ciała < 9 kg ze stężeniem leku poza zakresem docelowym wartości AUC były równomiernie rozłożone albo poniżej, albo powyżej granic zakresu docelowego; tj. u 20% obserwowano wartości < 900 i > 1500 $\mu\text{mol/L.min}$ po dawce 1 mg/kg. Z tego względu u dzieci o masie ciała < 9 kg monitorowanie stężenia busulfanu w osoczu (terapeutyczne monitorowanie leku) w celu odpowiednich korekt dawkowania może poprawić wskaźnik uzyskiwania stężeń docelowych leku, zwłaszcza u bardzo małych dzieci oraz noworodków.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne:

Wyniki badań drugiej fazy, w których uzyskano pomyślne przeszczepienia u wszystkich pacjentów sugerują poprawność przyjętych wartości AUC. Występowanie VOD nie było związane z przedawkowaniem. Badając zależność pomiędzy farmakokinetyką i farmakodynamiką wykazano związek pomiędzy występowaniem zapalenia jamy ustnej a AUC u pacjentów autologicznych oraz pomiędzy wzrostem poziomu bilirubiny i AUC u pacjentów autologicznych i alogenicznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Busulfan ma działanie mutagenne i klastogenne. Obserwowano działanie mutagenne busulfanu na *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* i w hodowli jęczmienia. Busulfan powodował występowanie aberracji chromosomalnych *in vitro* (komórki gryzoni i ludzi) i *in vivo* (gryzonie i ludzie). Różne aberracje chromosomalne stwierdzono w komórkach pacjentów otrzymujących doustnie busulfan.

Busulfan należy do grupy substancji potencjalnie rakotwórczych, co wynika z jego mechanizmu działania. Na podstawie badań u ludzi, busulfan został sklasyfikowany przez IARC jako ludzki karcynogen. WHO stwierdziła istnienie związku przyczynowego pomiędzy ekspozycją na busulfan, a występowaniem raka. Dostępne dane z badań na zwierzętach potwierdzają działanie rakotwórcze busulfanu. Dożylne podawanie busulfanu myszom powodowało znamienne zwiększenie częstości występowania guzów grasicy i jajnika.

Busulfan ma działanie teratogenne u szczurów, myszy i królików. Wady rozwojowe i nieprawidłowości obejmowały znaczne zmiany w układzie mięśniowo-szkieletowym, przyrost masy i wielkości ciała. U ciężarnych szczurów, busulfan powodował bezpłodność u potomstwa płci męskiej i żeńskiej, wynikającą z braku komórek rozrodczych w jądrach i jajnikach. Wykazano, że busulfan powoduje bezpłodność u gryzoni. Busulfan zmniejszał liczbę oocytów u samic szczurów oraz powodował bezpłodność u samców szczurów i chomików.

Wielokrotne dawki DMA powodowały objawy hepatotoksyczne – w pierwszej kolejności zwiększenie stężenia w surowicy enzymów wskaźnikowych, następnie zmiany histopatologiczne w hepatocytach. Większe dawki mogą powodować martwicę wątroby, a uszkodzenie wątroby może wystąpić nawet po pojedynczej dużej dawce.

DMA ma działanie teratogenne u szczurów. DMA podawany w dawce 400 mg/kg mc. na dobę podczas organogenezy powodował występowanie znacznych nieprawidłowości rozwojowych. Wady rozwojowe obejmowały poważne wady serca i (lub) wielkich naczyń: wspólny pień tętniczy, brak przewodu tętniczego, zwężenie pnia płucnego i tętnic płucnych, wewnątrzkomorowe wady serca. Inne częste nieprawidłowości to: rozszczep podniebienia, puchlina płodu oraz wady szkieletu w obrębie kręgow i żeber. DMA zmniejsza płodność u samców i samic gryzoni. Pojedyncza dawka s.c. 2,2 g/kg podana w czwartym dniu ciąży powodowała poronienie u 100% badanych chomików. U szczurów dawka dobową 450 mg/kg podawana przez 9 dni powodowała zahamowanie spermatogenezy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dimetyloacetamid
Makrogol 400.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Ze względu na niezgodności, nie należy stosować roztworu Busilvex z jakimikolwiek urządzeniami do infuzji zawierającymi poliwęglan.

Do przygotowania roztworu Busilvex nie należy stosować strzykawek poliwęglanowych.

6.3 Okres ważności

Fiolki: 3 lata

Gotowy roztwór:

Stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań potwierdzono:

- w okresie 8 godzin (w tym czas wlewu) po rozcieńczeniu, pod warunkiem przechowywania w temperaturze $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
- w okresie 12 godzin po rozcieńczeniu, pod warunkiem przechowywania w temperaturze $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$, a następnie w okresie 3 godzin przechowywania w temperaturze $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (w tym czas wlewu).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy użyć bezpośrednio po rozcieńczeniu. W innym przypadku za przestrzeganie czasów i warunków przechowywania odpowiedzialna jest osoba przygotowująca roztwór; warunkiem prawidłowego działania leku jest przestrzeganie czasów

przechowywania podanych powyżej oraz rozcieńczanie roztworu w warunkach kontrolowanej i standaryzowanej aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać rozcieńczonego roztworu produktu Busilvex.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji w przejrzystych szklanych fiolkach (typ I) zamkniętych korkiem wykonanym z butylu. Korek umocowany i zabezpieczony jest fioletowym kapslem wykonanym z aluminium.

Opakowanie zbiorcze zawiera 8 (2 opakowania po 4) fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu Busilvex

Należy przestrzegać procedur właściwego przygotowania i usuwania pozostałości przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Wszystkie procedury przygotowawcze wymagają ścisłego przestrzegania technik aseptycznych, najlepiej z zastosowaniem wyciągu z pionowym przepływem laminarnym.

Podobnie jak w przypadku innych związków cytotoksycznych, podczas stosowania i przygotowania roztworu produktu Busilvex należy postępować ostrożnie:

- zaleca się stosowanie rękawiczek i ubrań ochronnych
- w przypadku kontaktu roztworu Busilvex lub rozcieńczonego roztworu Busilvex ze skórą lub błoną śluzową, należy cały obszar natychmiast dokładnie przemyć wodą.

Obliczanie ilości produktu Busilvex do rozcieńczenia i ilości rozpuszczalnika

Busilvex należy rozcieńczyć przed podaniem przy użyciu 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Ilość rozpuszczalnika musi być 10-krotnie większa od objętości roztworu produktu Busilvex, tak aby końcowe stężenie busulfanu wynosiło około 0,5 mg/ml. Na przykład:

Ilość roztworu Busilvex i rozpuszczalnika należy policzyć w następujący sposób:
dla pacjenta o masie ciała Y kg:

- Ilość roztworu Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml roztworu Busilvex do rozcieńczenia}$$

Y: masa ciała pacjenta w kg

D: dawka produktu Busilvex (patrz punkt 4.2)

- Ilość rozpuszczalnika:

$$(A \text{ ml produktu Busilvex}) \times (10) = B \text{ ml rozpuszczalnika}$$

W celu przygotowania ostatecznego roztworu do infuzji, dodać (A) ml roztworu Busilvex do (B) ml rozpuszczalnika (0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań).

Przygotowanie roztworu do infuzji

- Busilvex musi być przygotowywany przez fachowy personel medyczny przy użyciu technik sterylnego pobierania. Używając niepoliwęglanowej strzykawki z igłą:
 - obliczona objętość roztworu Busilvex musi zostać pobrana z fiolki
 - zawartość strzykawki musi zostać wstrzyknięta do worka infuzyjnego (lub strzykawki), który już zawiera obliczoną objętość wybranego rozpuszczalnika. Produkt Busilvex musi być zawsze dodawany do rozpuszczalnika, a nie rozpuszczalnik do roztworu Busilvex. Roztworu Busilvex nie wolno wstrzykiwać do worka infuzyjnego, który nie zawiera 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzyknięć lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.
- Roztwór po rozcieńczeniu musi zostać dokładnie wymieszany przez kilkakrotne odwrócenie.

Po rozcieńczeniu, 1 ml roztworu do infuzji zawiera 0,5 mg busulfanu.

Rozcieńczony Busilvex jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem.

Instrukcje dotyczące stosowania

Przed i po każdym wlewie, przepłukać założony cewnik żylny przy użyciu około 5 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy zalegający w przewodach nie może zostać wypłukany, ponieważ nie badano działania szybkiego wlewu roztworu Busilvex i w związku z tym nie zaleca się takiego sposobu postępowania.

Całkowita przepisana dawka roztworu Busilvex powinna być podana w ciągu dwóch lub trzech godzin, w zależności od schematu kondycjonującego.

Niewielkie objętości można podawać w ciągu 2 godzin wykorzystując elektryczne strzykawki. W tym przypadku należy stosować zestawy do wlewów o minimalnej pojemności napełniania przed użyciem (tzn. 0,3-0,6 ml), napełnione roztworem produktu leczniczego przed rozpoczęciem wlewu i następnie przepłukane 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzyknięć lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań.

Roztworu Busilvex nie wolno podawać równocześnie z innym roztworem dożylnym.

Nie stosować strzykawek poliwęglanowych do roztworu Busilvex.

Nie należy stosować roztworu Busilvex z jakimikolwiek urządzeniami do infuzji zawierającymi poliwęglan.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Stosować wyłącznie roztwór przejrzysty, bez zmętnień.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi cytotoksycznych produktów leczniczych.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/254/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 lipca 2003 roku
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 lipca 2008 roku

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn-Idron
F-64320
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I – Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR)**

Wymagania dotyczące złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) dla tego produktu określone są w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i wszelkich późniejszych aktualizacjach, które są ogłaszane na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk management plan, RMP*)**

Nie dotyczy

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH Z BLUE BOX**{Opakowanie zawierające 8 fiolek po 10 ml}****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Busilvex 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
busulfan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml koncentratu zawiera 6 mg busulfanu, a stężenie końcowe busulfanu po rozcieńczeniu wynosi 0,5 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Każda fiołka zawiera dimetyloacetamid i makrogol 400

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Opakowanie zbiorcze: 8 (2 opakowania po 4) fiolek po 10 ml.
60 mg w fiolce

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie (iv)
Należy rozcieńczyć przed podaniem
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Należy zapoznać się z treścią ulotki odnośnie okresu ważności rozcieńczonego leku.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C)

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Niezużyty produkt leczniczy i pochodzące z niego odpady należy utylizować zgodnie z obowiązującymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/254/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH
NIE ZAWIERAJĄCYCH BLUE BOX**

{Opakowanie zawierające 4 fiołki po 10 ml}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Busilvex 6 mg/ml
busulfan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

60 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat
4 fiołki po 10 ml. Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODAWANIA

Podanie dożyłne (iv)
Należy rozcieńczyć przed podaniem
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C)

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/254/002

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

{10 ml, typ I szkła, fiolka}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Busilvex 6 mg/ml, koncentrat sterylny
iv

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

60 mg/10 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Busilvex 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji busulfan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Busilvex i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Busilvex
3. Jak stosować Busilvex
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Busilvex
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Busilvex i w jakim celu się go stosuje

Busilvex zawiera substancję czynną busulfan, który należy do grupy leków zwanych czynnikami alkilującymi. Busilvex niszczy istniejący szpik kostny przed otrzymaniem przeszczepu.

Busilvex jest stosowany u dorosłych, noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w **leczeniu przed zabiegiem przeszczepienia**.

U dorosłych Busilvex jest stosowany w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub fludarabiną.

U noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży Busilvex jest stosowany w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem.

Ten lek podaje się przed otrzymaniem przeszczepu szpiku kostnego lub komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Busilvex

Kiedy nie stosować leku Busilvex:

- jeśli pacjent ma uczulenie na busulfan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6),
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa ciążę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Busilvex jest silnym lekiem cytotoksycznym, który powoduje znaczne zmniejszenie liczby komórek krwi. W dawce zalecanej jest to efekt pożądaný. Dlatego pacjent podlega uważnej obserwacji. Istnieje możliwość, że stosowanie leku Busilvex spowoduje wzrost ryzyka wystąpienia innej choroby nowotworowej w przyszłości.

Należy poinformować lekarza:

- jeśli występują choroby wątroby, nerek, serca i płuc,
- jeśli w przeszłości występowały drgawki,
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki w chwili obecnej.

Po leczeniu busulfanem może nie być możliwe zajście w ciążę (bezpłodność). W przypadku obaw dotyczących możliwości zajścia w ciążę, należy przedyskutować ten problem z lekarzem przed

leczeniem. Busilvex może także powodować wystąpienie objawów przekwitania, a u dziewczynek przed pokwitaniem może hamować dojrzewanie.

Mężczyznom leczonym lekiem Busilvex zaleca się nieplanowanie ojcostwa podczas leczenia oraz 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Przypadki powstawania zakrzepów w małych naczyniach krwionośnych mogą wystąpić po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT) po zastosowaniu dużych dawek leczniczych w skojarzeniu z innymi lekami.

Inne leki i Busilvex

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować w tym lekach wydawanych bez recepty. Busilvex może wchodzić w interakcje z innymi lekami.

Szczególną ostrożność należy zachować w czasie równoczesnego stosowania itrakonazolu i metronidazolu (stosowany w niektórych rodzajach zakażeń) lub ketobemidonu (stosowany w leczeniu bólu) lub deferazyroks (lek stosowany w celu usunięcia nadmiaru żelaza z organizmu), ponieważ może dojść do nasilenia objawów niepożądanych.

Ostrożnie należy stosować paracetamol w ciągu 72 godzin przed lub równocześnie z podaniem leku Busilvex.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem leku Busilvex należy poradzić się lekarza. Kobietom nie wolno zajść w ciążę podczas leczenia lekiem Busilvex oraz 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Kobiety muszą przestać karmić piersią przed rozpoczęciem leczenia lekiem Busilvex.

Jeżeli którykolwiek z partnerów jest leczony lekiem Busilvex, należy stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne.

Po leczeniu busulfanem może nie być możliwe zajście w ciążę (bezpłodność). Jeżeli rozważa się posiadanie potomstwa, należy omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia. Busilvex może także wywoływać objawy przekwitania, a u dziewczynek przed pokwitaniem może hamować dojrzewanie.

Mężczyznom leczonym lekiem Busilvex zaleca się nieplanowanie ojcostwa podczas leczenia oraz do 6 miesięcy po jego zakończeniu.

3. Jak stosować Busilvex

Dawka i sposób podawania:

Dawkę oblicza się na podstawie masy ciała pacjenta.

Dorośli:

Busilvex w skojarzeniu z cyklofosfamidem

Zalecana dawka leku Busilvex wynosi 0,8 mg/kg masy ciała.

Każda infuzja będzie podawana przez 2 godziny.

Busilvex będzie podawany co 6 godzin w trakcie 4 kolejnych dni przed zabiegiem przeszczepienia.

Busilvex w skojarzeniu z fludarabiną

Zalecana dawka leku Busilvex wynosi 3,2 mg/kg masy ciała.

Każda infuzja będzie podawana przez 3 godziny.

Busilvex będzie podawany raz na dobę w trakcie 2 lub 3 kolejnych dni przed zabiegiem przeszczepienia.

Noworodki, niemowlęta, dzieci i młodzież (0-17 lat):

Dawkę zalecaną leku Busilvex w połączeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem oblicza się z wykorzystaniem masy ciała; mieści się ona w granicach 0,8-1,2 mg/kg.

Podawanie:

- Każda infuzja będzie podawana przez 2 godziny.
- Busilvex jest podawany co 6 godzin przez 4 kolejne dni przed przeszczepieniem.

Leki podawane przed podaniem leku Busilvex:

Przed podaniem leku Busilvex, pacjent otrzymuje:

- leki przeciwdrgawkowe w celu zapobiegania drgawkom (fenytoina lub benzodiazepiny) i
- leki przeciwwymiotne w celu zapobiegania wymiotom.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane:

Najcięższe objawy niepożądane stosowania leku Busilvex lub samego zabiegu przeszczepienia mogą obejmować zmniejszenie liczby krążących komórek krwi (zamierzony efekt działania leku w celu przygotowania do przeszczepienia), zakażenie, zaburzenia ze strony wątroby, w tym blokada żył wątrobowych, chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (przeszczep atakuje organizm pacjenta) oraz powikłania płucne. Lekarz będzie regularnie monitorował wyniki badań morfologii krwi i enzymów wątrobowych w celu wykrycia i leczenia tych powikłań.

Inne działania niepożądane mogą obejmować:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 osób):

Krew: zmniejszenie liczby krążących komórek krwi (czerwonych i białych) oraz płytek krwi.

Zakażenia. Układ nerwowy: bezsenność, lęk, zawroty głowy i depresja. **Stan odżywienia:** utrata apetytu, zmniejszenie stężenia magnezu, wapnia, potasu, fosforanów i albumin we krwi oraz zwiększenie stężenia cukru we krwi. **Serce:** przyspieszenie rytmu serca, wzrost lub spadek ciśnienia krwi, rozszerzenie naczyń (zwiększenie średnicy naczyń krwionośnych) i skrzepy krwi. **Układ oddechowy:** skrócenie oddechu, wydzielina z nosa (nieżyt), ból gardła, kaszel, czkawka, krwawienie z nosa, nieprawidłowe odgłosy oddechowe. **Przewód pokarmowy:** nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zgaga, dyskomfort w okolicy odbytu, płyn w jamie brzusznej. **Wątroba:** powiększenie wątroby, żółtaczka, zatkanie żyły wątrobowej. **Skóra:** wysypka, swędzenie, utrata włosów. **Mięśnie i kości:** bóle pleców, mięśni i stawów. **Nerki:** zwiększenie wydalania kreatyniny, dyskomfort przy oddawaniu moczu, zmniejszenie ilości moczu i krwisty mocz. **Ogólne:** gorączka, ból głowy, osłabienie, dreszcze, ból, reakcja alergiczna, obrzęk, ból lub zapalenie w miejscu podania, ból w klatce piersiowej, zapalenie błon śluzowych. **Badania dodatkowe:** podwyższony poziom enzymów wątrobowych i przyrost masy ciała.

Często (mogą wystąpić u do 1 na 10 osób):

Układ nerwowy: splątanie, zaburzenia układu nerwowego. **Stan odżywienia:** niski poziom sodu we krwi. **Serce:** zmiany i zaburzenia rytmu serca, obecność płynu w osierdziu lub stan zapalny osierdza, zmniejszony rzut serca. **Płuca:** wzrost częstości oddechów, niewydolność oddechowa, krwotoki pęcherzykowe, astma, zapadnięcie niewielkich obszarów płuca, płyn w opłucnej. **Przewód pokarmowy:** zapalenie błony śluzowej przełyku, porażenie jelit, wymioty krwią. **Skóra:** przebarwienia skóry, zaczerwienienie skóry, złuszczenie skóry. **Nerki:** zwiększenie stężenia związków azotowych we krwi, umiarkowana niewydolność nerek, zaburzenia nerkowe.

Niezbyst często (mogą wystąpić u do 1 na 100 osób):

Układ nerwowy: majaczenie, nerwowość, omamy, pobudzenie, zaburzenia czynności mózgu, krwotok mózgowy i drgawki. **Serce:** zakrzepica tętnicy udowej, dodatkowe skurcze serca, zwolnienie czynności serca, znacznego stopnia utrata płynu z naczyń włosowatych (małe naczynia krwionośne). **Płuca:** obniżenie zawartości tlenu we krwi. **Układ pokarmowy:** krwawienie z żołądka i (lub) jelita.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Dysfunkcja gruczołów płciowych.

Zaburzenia soczewki, w tym zmętnienie soczewki oka (zaćma) oraz niewyraźne widzenie (ściężenie rogówki)

Objawy przekwitania oraz bezpłodność u kobiet

Ropień mózgu, zapalenie skóry, uogólnione zakażenie.

Zaburzenia wątroby.

Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi.

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego i mocznika we krwi.

Niepełny rozwój uzębienia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Busilvex

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i na pudełku tekturowym po: „Termin ważności (EXP)”.

Zamknięte fiolki:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Roztwór rozcieńczony:

Stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań potwierdzono w okresie 8 godzin (w tym czas wlewu) po rozcieńczeniu, pod warunkiem przechowywania w temperaturze 20°C ± 5°C lub w okresie 12 godzin po rozcieńczeniu, pod warunkiem przechowywania w temperaturze 2°C – 8°C, a następnie w okresie 3 godzin przechowywania w temperaturze 20°C ± 5°C (w tym czas wlewu).

Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek Busilvex**

- Substancją czynną leku jest busulfan. Jeden ml koncentratu zawiera 6 mg busulfanu (60 mg w fiolce). Po rozcieńczeniu: jeden ml roztworu zawiera około 0,5 mg busulfanu.
- Pozostałe składniki to: dimetyloacetamid i makrogol 400.

Jak wygląda Busilvex i co zawiera opakowanie

Busilvex to koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji i jest dostępny w bezbarwnych szklanych fiolkach; każda fiolka zawiera 60 mg busulfanu.

Busilvex jest dostępny w opakowaniu zbiorczym zawierającym 2 opakowania, w każdym po 4 fiolki. Po rozcieńczeniu, Busilvex jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem.

Podmiot odpowiedzialny
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

Wytwórca
FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
F-64320 Idron
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, <http://www.ema.europa.eu>.

< -----

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

WYTYCZNE DOTYCZĄCE PRZYGOTOWANIA ROZTWORU

Busilvex 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Busulfan

Należy zapoznać się z treścią wytycznych przed przygotowaniem i podaniem leku Busilvex.

1. OPIS

Busilvex jest dostępny w postaci przezroczystego, bezbarwnego roztworu w przezroczystych, szklanych fiolkach po 10 ml (typ I). Busilvex należy rozcieńczyć przed podaniem.

2. ZALECENIA DOTYCZĄCE PRZYGOTOWANIA LEKU DO STOSOWANIA

Należy przestrzegać procedur właściwego przygotowania i usuwania pozostałości przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Wszystkie procedury przygotowawcze wymagają ścisłego przestrzegania technik aseptycznych, najlepiej z zastosowaniem wyciągu z pionowym przepływem laminarnym.

Podobnie jak w przypadku innych związków cytotoksycznych, podczas stosowania i przygotowania roztworu produktu Busilvex należy postępować ostrożnie:

- zaleca się stosowanie rękawiczek i ubrań ochronnych,
- w przypadku kontaktu roztworu Busilvex lub rozcieńzonego roztworu Busilvex ze skórą lub błoną śluzową, należy cały obszar natychmiast dokładnie przemyć wodą.

Obliczanie ilości produktu Busilvex do rozcieńczenia i ilości rozpuszczalnika

Busilvex należy rozcieńczyć przed podaniem przy użyciu 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Ilość rozpuszczalnika musi być 10-krotnie większa od objętości roztworu Busilvex, tak aby końcowe stężenie busulfanu wynosiło około 0,5 mg/ml.

Ilość roztworu Busilvex i rozpuszczalnika należy policzyć w następujący sposób:
dla pacjenta o masie ciała Y kg:

- Ilość roztworu Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml roztworu Busilvex do rozcieńczenia}$$

Y: masa ciała pacjenta w kg

D: dawka produktu Busilvex (patrz ChPL punkt 4.2)

- Ilość rozpuszczalnika:

$$(A \text{ ml Busilvex}) \times (10) = B \text{ ml rozpuszczalnika}$$

W celu przygotowania ostatecznego roztworu do wlewu, dodać (A) ml roztworu Busilvex do (B) ml rozpuszczalnika (0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań).

Przygotowanie roztworu do wlewu

Busilvex musi być przygotowywany przy użyciu sterylnego sprzętu przez fachowy personel medyczny.

- Używając niepoliwęglanowej strzykawki z igłą:
 - obliczona objętość roztworu Busilvex musi zostać pobrana z fiolki,
 - zawartość strzykawki musi zostać wstrzyknięta do worka infuzyjnego (lub strzykawki), który już zawiera obliczoną objętość wybranego rozpuszczalnika. Roztwór produktu Busilvex zawsze musi być dodawany do rozpuszczalnika, a nie rozpuszczalnik do roztworu Busilvex. Roztworu Busilvex nie wolno wstrzykiwać do worka infuzyjnego, który nie zawiera 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.
- Roztwór po rozcieńczeniu musi zostać dokładnie wymieszany przez kilkakrotne odwrócenie.

Po rozcieńczeniu, 1 ml roztworu do wlewów zawiera 0,5 mg busulfanu.

Rozcieńczony Busilvex jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem.

Instrukcje dotyczące stosowania

Przed i po każdym wlewie, przepłukać założony cewnik żylny przy użyciu około 5 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy zalegający w przewodach nie może zostać wypłukany, ponieważ nie badano działania szybkiego wlewu roztworu Busilvex i w związku z tym nie zaleca się takiego sposobu postępowania.

Całkowita przepisana dawka roztworu Busilvex powinna być podana w ciągu dwóch lub trzech godzin, w zależności od schematu kondycjonującego.

Niewielkie objętości można podawać w ciągu 2 godzin wykorzystując elektryczne strzykawki. W tym przypadku należy stosować zestawy do wlewów o minimalnej pojemności napełniania przed użyciem (tzn. 0,3-0,6 ml), napełnione roztworem produktu leczniczego przed rozpoczęciem wlewu i następnie

przepłukane 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzyknięć lub 5% roztworem glukozy do wstrzyknięć.

Roztworu Busilvex nie wolno podawać równocześnie z innym roztworem dożylnym.

Nie stosować strzykawek poliwęglanowych do roztworu Busilvex.

Ze względu na niezgodności, nie należy stosować roztworu Busilvex z urządzeniami do infuzji zawierającymi poliwęglan.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Stosować wyłącznie roztwór przejrzysty, bez zmętnień.

Warunki przechowywania

Zamknięte fiolki:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Roztwór rozcieńczony:

Stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań potwierdzono w okresie 8 godzin (w tym czas wlewu) po rozcieńczeniu, pod warunkiem przechowywania w temperaturze 20°C ± 5°C lub w okresie 12 godzin po rozcieńczeniu, pod warunkiem przechowywania w temperaturze 2°C – 8°C, a następnie w okresie 3 godzin przechowywania w temperaturze 20°C ± 5°C (w tym czas wlewu).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy użyć bezpośrednio po rozcieńczeniu.

3. PROCEDURA USUWANIA POZOSTAŁOŚCI LEKU

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dla cytotoksycznych produktów leczniczych.