

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Busilvex 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат съдържа 6 mg бусулфан (busulfan) (60 mg в 10 ml).

След разреждане: 1 ml разтвор съдържа 0,5 mg бусулфан.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Прозрачен, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Busilvex, последван от циклофосфамид (BuCy2), е показан като условен режим преди стандартна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (НРСТ) при възрастни пациенти, когато тази комбинация се счита за най-добрия възможен избор.

Busilvex, приложен след флударабин (FB), е показан като условен режим преди трансплантация на хемопоеични стволови клетки (НРСТ) при възрастни пациенти, които са кандидати за благоприятен режим с намален интензитет (RIC).

Busilvex, последван от циклофосфамид (BuCy4) или мелфалан (BuMel), е показан като условен режим преди стандартна трансплантация на хемопоеични стволови клетки при педиатрични пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложението на Busilvex трябва да се контролира от лекар с опит в условния режим преди трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Busilvex се прилага преди трансплантация на хемопоеични стволови клетки (НРСТ).

Дозировка

Busilvex в комбинация с циклофосфамид или мелфалан

При възрастни

Препоръчваната доза и схема на приложение е:

- 0,8 mg/kg телесно тегло (BW) бусулфан като двучасова инфузия на всеки 6 часа в продължение на 4 последователни дни за общо 16 дози
- последвана от циклофосфамид 60 mg/kg/ден в продължение на 2 дни, като се започне най-рано 24 часа след 16-тата доза Busilvex (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация (0 до 17 години)

Препоръчваната доза Busilvex е следната:

Действително телесно тегло (kg)	Доза Busilvex (mg/kg)
< 9	1,0
9 до < 16	1,2
16 до 23	1,1
> 23 до 34	0,95
> 34	0,8

последвана от:

- 4 цикъла по 50 mg/kg телесно тегло (BW) циклофосфамид (BuCy4) или
- едно приложение от 140 mg/m² мелфалан (BuMel), като се започне най-рано 24 часа след 16-тата доза Busilvex (вж.точка 4.5)

Busilvex се прилага като двучасова инфузия на всеки 6 часа в продължение на 4 последователни дни за общо 16 дози преди циклофосфамид или мелфалан и трансплантация на хемопоеични стволови клетки (НРСТ).

Пациенти в старческа възраст

Пациенти над 50-годишна възраст (n= 23) са успешно лекувани с Busilvex без коригиране на дозата. Налична е обаче само ограничена информация за безопасната употреба на Busilvex при пациенти над 60-годишна възраст. При пациенти в старческа възраст трябва да се използва същата доза (вж. точка 5.2), както при възрастни (< 50-годишни).

Busilvex в комбинация с флударабин (FB)

При възрастни

Препоръчваната доза и схема на приложение е:

флударабин, приложен като единична дневна, едночасова инфузия с 30 mg/m² за 5 последователни дни или 40 mg/m² за 4 последователни дни,

Busilvex ще бъде прилаган 3,2 mg/kg като единична дневна, тричасова инфузия веднага след флударабин за 2 или 3 последователни дни.

Педиатрична популация (0 до 17 години)

Безопасността и ефикасността на FB при педиатричната популация не е установена.

Пациенти в старческа възраст

Приложението на режима FB не е проучван специално при пациенти в старческа възраст.

Въпреки това повече от 500 пациенти на възраст ≥ 55 години са докладвани в публикации за FB благоприятни режими, в които показаните резултати са подобни на тези при по-млади пациенти. Не се счита за необходимо коригиране на дозата.

Затлъстели пациенти

При възрастни

При затлъстели пациенти трябва да се обсъди дозировка, базирана на коригирано идеално телесно тегло (AIBW).

Идеалното телесно тегло (IBW) се изчислява, както следва:

IBW мъже (kg)=50 + 0,91x (ръст в cm-152);

IBW жени (kg)= 45 + 0,91x (ръст в cm-152).

Коригираното идеално телесно тегло (AIBW) се изчислява, както следва:

AIBW= IBW+0,25x (действително телесно тегло – IBW).

Педиатрична популация

Лекарственият продукт не се препоръчва при затлъстели деца и юноши с индекс на телесната маса Тегло (kg)/(m²) > 30 kg/m² до получаване на нови данни.

Пациенти с бъбречно увреждане:

Не са провеждани изпитвания при пациенти с бъбречно увреждане, но тъй като бусулфан се отделя умерено с урината, не се препоръчва коригиране на дозата при тези пациенти.

Все пак се препоръчва повишено внимание (вж. точки 4.8 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане:

Busilvex, както и бусулфан не са изпитвани при пациенти с чернодробно увреждане.

Препоръчва се повишено внимание особено при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Busilvex трябва да се разрежи преди приложение (вж. точка 6.6). Трябва да се постигне крайна концентрация около 0,5 mg/ml бусулфан. Busilvex трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия през централен венозен катетър.

За указания относно разтваряне на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

Busilvex не трябва да се прилага с бърза интравенозна, болус или периферна инжекция.

Всички пациенти трябва да получат премедикация с антиконвулсанти за предотвратяване на гърчове, съобщавани при използването на висока доза бусулфан.

Препоръчва се приложение на антиконвулсанти 12 часа преди Busilvex до 24 часа след последната доза Busilvex.

При изпитвания при възрастни и педиатрични изпитвания, пациентите са получавали фенитоин или бензодиазепини като профилактични антиконвулсанти (вж. точки 4.4 и 4.5).

Антиеметично средство трябва да се приложи преди първата доза Busilvex и да се продължи приложението му по фиксирана схема в съответствие с местната практика през цялото време на приложение на лекарството.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Последствието от лечение с Busilvex в препоръчаната доза и схема на приложение е дълбока миелосупресия, проявяваща се при всички пациенти. Затова може да се развие тежка гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия или някаква друга комбинация. Необходимо е да се правят чести изследвания на пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и броя на тромбоцитите по време на лечението и до възстановяване.

Трябва да се обмисли профилактичната или емпиричната употреба на антиинфекциозни средства (антибактериални, противовирусни и антимикотични) за профилактиката и лечението на инфекции през неутропеничния период. При медицински показания трябва да се извършват вливания на тромбоцити и еритроцити, както и да се използват растежни фактори като гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF).

При възрастни, абсолютен брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$, при медиана 4 дни след трансплантацията е наблюдаван при 100% от пациентите и възстановен при медиана 10 и 13 дни след съответно автоложна и алогенна трансплантация (медиана на неутропеничен период от съответно 6 и 9 дни). Тромбоцитопения ($< 25 \times 10^9/l$ или налагаща преливане на тромбоцити) е наблюдавана при медиана 5-6 дни при 98% от пациентите. Анемия (хемоглобин $< 8,0 \text{ g/dl}$) е наблюдавана при 69% от пациентите.

При педиатричната популация абсолютен брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$ при медиана 3 дни след трансплантацията е наблюдаван при 100% и е продължил 5 и 18,5 дни съответно при автоложна и алогенна трансплантация. При деца тромбоцитопения ($< 25 \times 10^9/l$ или налагаща преливане на тромбоцити) е наблюдавана при 100% от пациентите. Анемия (хемоглобин $< 8,0 \text{ g/dl}$) е наблюдавана при 100% от пациентите.

При деца $< 9 \text{ kg}$ може да бъде основателно провеждането на терапевтичен лекарствен мониторинг в зависимост от конкретния случай, по-специално при много малки деца и новородени (вж. точка 5.2).

Клетките при анемия на Fanconi притежават свръхчувствителност към агенти с кръстосано действие. Клиничният опит за употребата на бусулфан като компонент от основния режим преди HSCT при деца с анемия на Fanconi е ограничен. Следователно, Busilvex трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Busilvex, както и бусулфан не са били проучвани при пациенти с чернодробно увреждане. Тъй като бусулфан се метаболизира главно през черния дроб, трябва да се подхожда с повишено внимание при употребата на Busilvex при пациенти с предварително съществуващо увреждане на чернодробната функция и особено такива с тежко чернодробно увреждане. При лечение на тези пациенти се препоръчва редовно проследяване на серумната трансаминаза, алкалната фосфатаза и билирубина 28 дни след трансплантацията за ранно установяване на хепатотоксичност.

Оклузивно заболяване на чернодробните вени е основно усложнение, което може да се наблюдава по време на лечение с Busilvex. Пациенти, получавали в миналото лъчетерапия, повече от или три цикъла химиотерапия или предишна трансплантация на стволови клетки, могат да са с повишен риск (вж. точка 4.8).

Трябва да се подхожда с повишено внимание при използване на парацетамол преди (по-малко от 72 часа) или едновременно с Busilvex поради възможно намаляване на метаболизма на бусулфан (вж. точка 4.5).

Както е документирано в клинични изпитвания, лекуваните пациенти не са преживели сърдечна тампонада или други специфични сърдечни токсични реакции, свързани с Busilvex. Все пак сърдечната функция трябва да се наблюдава редовно при получаващи Busilvex пациенти (вж. точка 4.8).

Поява на остър респираторен дистрес синдром с последваща дихателна недостатъчност, свързана с интерстициална белодробна фиброза, е съобщена при изпитвания с Busilvex при пациент, който е починал, но не е установена ясна етиология. В допълнение, бусулфан може да предизвика белодробна токсичност, която може да се добави към ефектите на други цитотоксични агенти. Следователно, трябва да се обърне внимание на този белодробен проблем при пациенти с анамнеза за медиастинална или белодробна лъчетерапия (вж. точка 4.8).

Периодично проследяване на бъбречната функция трябва да се има предвид при лечение с Busilvex (вж. точка 4.8).

Гърчове са съобщавани при лечение с висока доза бусулфан. Необходимо е повишено внимание при прилагане на препоръчаната доза Busilvex на пациенти с анамнеза за гърчове. Пациентите трябва да получат адекватна профилактика с антиконвулсанти. При проучванията при възрастни и деца данните относно Busilvex са получени при използване на съпътстващо приложение на фенитоин или бензодиазепини за профилактика на гърчове. Ефектът на тези антиконвулсанти върху фармакокинетиката на бусулфан е изследвана в проучване фаза II (вж. точка 4.5).

Повишеният риск от второ злокачествено заболяване трябва да бъде обяснен на пациента. Въз основа на данни при хора бусулфан е класифициран от Международната агенция за научни изследвания върху рака (IARC) като човешки карциноген. Световната здравна организация е заключила, че съществува причинна връзка между експозиция на въздействието на бусулфан и рак. Пациенти с левкемия, лекувани с бусулфан, са развили множество различни клетъчни аномалии, а някои са развили и карциноми. Счита се, че бусулфан е левкемогенен.

Фертилитет

Бусулфан може да увреди фертилитета. Следователно, лекувани с Busilvex мъже се съветват да не стават бащи по време и до 6 месеца след лечението и да се консултират относно замразяване на сперма преди лечението поради възможността за необратима стерилност в резултат от терапия с Busilvex. Потискане на функцията на яйчниците и аменорея с климактерични симптоми често се наблюдават при пациентки преди менопаузата. Лечението с бусулфан при момиче преди пубертета е попречило на неговото настъпване в резултат от овариална недостатъчност. Импотентност, стерилитет, азооспермия и тестикуларна атрофия са съобщавани при пациенти мъже. Разтворителят диметилацетамид (DMA) също може да увреди фертилитета. DMA намалява фертилитета при мъжки и женски гризачи (вж. точки 4.6 и 5.3)

Съобщава се за случаи на тромботична микроангиопатия след трансплантация на хемопоетични клетки (НСТ), включително случаи с летален изход, при високодозови кондициониращи режими, при които бусулфан е прилаган в комбинация с друго кондициониращо лечение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични клинични изпитвания за оценка на лекарствените взаимодействия между интравенозно приложени бусулфан и итраконазол или метронидазол. От публикувани изпитвания при възрастни приложението на итраконазол на получаващи висока доза бусулфан пациенти може да доведе до намален клирънс на бусулфан. Също така са публикувани съобщения за случаи на повишени плазмени нива на бусулфан след приложение на метронидазол. Пациенти, които са лекувани едновременно с бусулфан и итраконазол или метронидазол трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци на токсичност, свързана с бусулфан.

Не се наблюдават взаимодействия, когато бусулфан се комбинира с флуконазол (антимикотично средство).

Публикувани изпитвания при възрастни са описали, че кетобемидон (аналгетик) може да бъде свързан с високи плазмени нива на бусулфан. Следователно, се препоръчва специално внимание при комбиниране на тези две вещества.

За режима BuCy2 при възрастни е съобщено, че периодът от време между последното перорално приложение на бусулфан и първото приложение на циклофосфамид може да влияе върху развитието на токсичности. Понижена честота на оклузивно заболяване на чернодробните вени (HVD) и друга свързана с режима токсичност е наблюдавана при пациенти, когато периодът от време между последната доза перорален бусулфан и първата доза циклофосфамид е > 24 часа.

Няма общ метаболитен път между бусулфан и флударабин.

Публикувани проучвания за режима FB не съобщават за каквито и да е лекарствени взаимодействия между бусулфан и флударабин за интравенозно приложение при възрастни пациенти.

При педиатрична популация за режима BuMel е съобщено, че приложението на мелфалан по-малко от 24 часа след последното перорално приложение на бусулфан може да повлияе развитието на токсичности.

За парацетамол е описано, че понижава нивата на глутатион в кръвта и тъканите и следователно може да намали клирънса на бусулфан, когато се използват в комбинация (вж. точка 4.4).

Прилагани са фенитоин или бензодиазепини за профилактика на гърчове при пациенти, участващи в клиничните изпитвания, проведени с интравенозно приложен бусулфан (вж. точка 4.2 и 4.4).

Едновременно системно приложение на фенитоин на пациенти, получаващи висока доза бусулфан перорално, е докладвано като увеличаващо клирънса на бусулфан поради индукция на глутатион-S-трансфераза, докато няма докладвано взаимодействие при използване на бензодиазепини като диазепам, клоназепам или лоразепам за предотвратяване на гърчове при висока доза бусулфан.

В данните на Busilvex няма доказателство за индукционен ефект на фенитоин. Проведено е клинично проучване фаза II, за да се оцени влиянието на профилактично лечение на гърчове върху фармакокинетиката на интравенозно приложен бусулфан. В това проучване, 24 възрастни пациенти приемат клоназепам (0,025-0,03 mg/kg ден под формата на непрекъсната интравенозна инфузия) като антиконвулсивна терапия, а PK данните на тези пациенти са сравнени с историческите данни, събрани от пациенти, лекувани с фенитон. Анализът на данните чрез популационен фармакокинетичен метод не показва разлика в клирънса на интравенозно приложен бусулфан между терапията с фенитоин и клоназепам и затова са постигнати подобни плазмени експозиции на бусулфан, независимо от типа профилактика на гърчове.

Не е наблюдавано взаимодействие при комбиниране на бусулфан с 5-HT₃ антиеметични средства като ондансетрон или грацисетрон.

Наблюдава се повишаване на експозицията на бусулфан при съпътстващото приложение на бусулфан и деферазирокс. Механизмът на това взаимодействие не е изяснен напълно. Препоръчва се плазмените концентрации на бусулфан редовно да се проследяват и, ако е необходимо, да се коригира дозата на бусулфан при пациенти, които в момента са на лечение или наскоро са били лекувани с деферазирокс.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

НРСТ е противопоказана при бременни жени; следователно, Busilvex е противопоказан по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (ембрио-фетална смъртност и малформации) (вж. точка 5.3).

Липсват или има ограничени данни от употребата на бусулфан или DMA при бременни жени. Няколко случая на вродени аномалии са съобщени при ниска доза перорален бусулфан, които не могат със сигурност да бъдат приписани на активното вещество, а експозиция през третия триместър на бременността може да бъде свързана с увреден вътрематочен растеж.

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 6 месеца след него.

Кърмене

Не е известно дали бусулфан и DMA се екскретират в кърмата. Поради потенциала за туморогенност, демонстриран за бусулфан при изпитвания при хора и животни, кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с бусулфан.

Фертилитет

Бусулфанът и DMA могат да намалят фертилитета при мъжете и жените. Затова се препоръчва да не се зачева дете по време на лечението и до 6 месеца след лечението и да се потърси консултация относно замразяване на сперма преди провеждане на лечението, поради вероятност от необратимо безплодие (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Busilvex в комбинация с циклофосфамид или мелфалан

При възрастни

Информацията за нежелани събития е получена от две клинични изпитвания (n= 103) с Busilvex. Сериозни токсични реакции, засягащи хематологичната, чернодробната и дихателната система, са предвиждани като очаквани последици на условия режим и процеса на трансплантация. Те включват инфекция и реакция на присадката срещу приемателя (GVHD), които макар и не пряко свързани, са основните причини за заболяемост и смъртност особено при алогенна НРСТ.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Миелосупресия и имunosупресия са желаните терапевтични ефекти на условия режим. Следователно, всички пациенти са преживели силно изразена цитопения: левкопения 96%, тромбоцитопения 94%, и анемия 88%. Медианата на времето до неутропения е 4 дни както за автоложните, така и за алогенните пациенти. Медианата на продължителността на неутропенията е 6 дни и 9 дни - съответно за автоложните и алогенните пациенти.

Нарушения на имунната система:

Данните за честотата на остра реакция на присадката срещу приемателя (a-GVHD) са получени от изпитването OMC-BUS-4 (алогенно) (n=61). Общо 11 пациенти (18%) са получили GVHD. Честотата на a-GVHD степени I-II е била 13% (8/61), докато честотата на степени III-IV е била 5% (3/61). Остра GVHD е била класифицирана като сериозна при 3 пациенти. Хронична GVHD (c-GVHD) е била съобщена като сериозна или като причина за смърт и е била съобщена като причината за смърт при 3 пациенти.

Инфекции и инфестации:

39% от пациентите (40/103) са получили един или повече епизоди на инфекция, от които 83% (33/40) са били класифицирани като леки или умерени. Пневмонията е била фатална при 1% (1/103) и животозастрашаваща при 3% от пациентите. Други инфекции са били преценени като тежки при 3% от пациентите. Повишена температура е била съобщена при 87% от пациентите и класифицирана като лека/умерена при 84% и тежка при 3%. 47% от пациентите са получили тръпки, които са били леки/умерени при 46%, и тежки – при 1%.

Хепатобилиарни нарушения:

15% от сериозните НЛР са включвали чернодробна токсичност. HVOD е разпознато потенциално усложнение на условия режим след трансплантация. Шест от 103 пациенти (6%) са получили HVOD. HVOD е наблюдавано при: 8,2% (5/61) алогенни пациенти (фатално при 2 пациенти) и 2,5% (1/42) автоложни пациенти. Повишен билирубин (n=3) и увеличена AST

(n=1) също са били наблюдавани. Двама от горните четирима пациенти със сериозна серумна хепатотоксичност са били сред пациентите с диагностицирано HVOD.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Един пациент е получил фатален случай на остър респираторен дистрес синдром с последвала дихателна недостатъчност, свързана с интерстициална белодробна фиброза в изпитванията с Busilvex.

Педиатрична популация

Информацията за нежелани събития е получена от педиатрично клинично изпитване (n= 55). Сериозни токсични реакции, засягащи чернодробната и дихателната системи са считани за очаквани последствия на условия режим и процеса на трансплантация.

Нарушения на имунната система:

Данните за честотата на остра реакция на присадката срещу приемателя (a-GVHD) са събрани при алогенни пациенти (n=28). Общо 14 пациенти (50%) са получили a-GVHD. Честотата на a-GVHD степени I-II е била 46,4% (13/28), докато честотата на степени III-IV е била 3,6% (1/28). Хронична GVHD е била съобщавана само ако е била причина за смърт: един пациент е починал 13 месеца след трансплантацията.

Инфекции и инфестации:

Инфекции (документирана и недокументирана фебрилна наутропения) са получили 89% от пациентите (49/55). Леко/умерено повишена температура е съобщена при 76% от пациентите.

Хепатобилиарни нарушения:

Повишени трансаминази 3-а степен са съобщени при 24% от пациентите. Венозно оклузивно заболяване (VOD) е съобщено при 15% (4/27) и 7% (2/28) от съответно автоложните и алогенни трансплантации. Наблюдаваните VOD не са били нито фатални, нито тежки и са отзвучали при всички случаи.

Busilvex в комбинация с флударабин (FB)

При възрастни

Профилът на безопасност на Busilvex в комбинация с флударабин (FB) е изследван на базата на преглед на нежелани реакции, съобщени в публикувани данни от клинични изпитвания за RIC режим. В тези проучвания, общо 1574 пациенти са получили FB като режим с намален интензитет (RIC) преди трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Миелосупресия и имуносупресия са били желани терапевтични ефекти на благоприятния режим и съответно не се считат за нежелани реакции.

Инфекции и инфестации:

Появата на епизоди на инфекция или реактивиране от опортюнистични инфектиращи причинители отразяват главно имунния статус на пациента получаващ благоприятен режим. Най-честите нежелани реакции, свързани с инфекции са реактивиране на Цитомегаловирус (CMV) [диапазон: 30,7% - 80,0%], реактивиране на вируса на Епщайн-Бар (EBV) [диапазон: 2,3% - 61%], бактериални инфекции [диапазон: 32,0% - 38,9%] и вирусни инфекции [диапазон: 1,3% - 17,2%].

Стомашно-чревни нарушения:

Най-високата честота на гадене и повръщане е 59,1%, а най-високата честота на стоматит е 11%.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Предполага се, че благоприятните режими, съдържащи флударабин са свързани с висока честота на опортюнистични инфекции след трансплантация поради имunosупресивния ефект на

флударабин. Възможна е появата на късен хеморагичен цистит, 2 седмици след трансплантация, което е свързано с вирусна инфекция / реактивация. Докладван е хеморагичен цистит, включително хеморагичен цистит индуциран от вирусна инфекция в граници между 16% и 18,1%.

Хепатобилиарни нарушения:

Докладван е VOD в граници между 3,9% и 15,4%.

Свързаните с лечението смъртност/смъртност без рецидив (TRM/NRM), докладвани до ден +100 след трансплантация също са проучени чрез преглед на публикувани данни от клинични изпитвания. Счита се, че двата вида смъртност са били в резултат на вторични нежелани ефекти след НРСТ и не са свързани с рецидива/прогресията на основните хематологични злокачествени заболявания.

Най-честите случаи на докладвани TRM/NRMs са били инфекция/сепсис, GVHD, белодробни нарушения и органна недостатъчност.

Таблични резюмета на нежелани реакции

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100, < 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежеланите реакции получени от пост-маркетингово проучване са имплементирани в таблиците като честота „неизвестна“.

Busilvex в комбинация с циклофосфамид или мелфалан

Нежеланите реакции, съобщени при възрастни и педиатрични пациенти, като повече от един изолиран случай, са изброени по-долу по системно-органна класификация и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Ринит Фарингит			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения Тромбоцитопения Фебрилна неутропения Анемия Панцитопения			
Нарушения на имунната система	Алергична реакция			
Нарушения на ендокринната система				Хипогонадизъм **
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия Хипергликемия Хипокалциемия Хипокалиемия Хипомагниземия Хипофосфатемия	Хипонатриемия		
Психични нарушения	Тревожност Депресия Безсъние	Обърканост	Делир Нервност Халюцинации Възбуда	

Нарушения на нервната система	Главоболие Замайване		Гърч Енцефалопатия Мозъчен кръвоизлив	
Нарушения на зрението				Катаракта Изтъняване на роговицата Увреждане на очната леща ***
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Аритмия Предсърдно мъждене Кардиомегалия Перикарден излив Перикардит	Камерни екстрасистол Брадикардия	
Съдови нарушения	Хипертония Хипотония Тромбоза Вазодилатация		Тромбоза на феморалната артерия Синдром на нарушена капилярна пропускливост	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея Епистаксис Кашлица Хълцане	Хипервентилация Дихателна недостатъчност Алвеоларни кръвоизливи Астма Ателектаза Плеврален излив	Хипоксия	Интерстициална белодробна болест**
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит Диария Коремна болка Гадене Повръщане Диспепсия Асцит Запек Дискомфорт около ануса	Хематемеза Илеус Езофагит	Стомашно-чревен кръвоизлив	Хипоплазия на зъбите**
Хепатобилиарни нарушения	Хепатомегалия Жълтеница	Венооклузивна болест на черния дроб*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Сърбеж Косопад	Лющене на кожата Зачервяване Пигментация		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия Болка в гърба Артралгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия Олигурия	Хематурия Умерена бъбречна недостатъчност		

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Преждевременна менопауза и недостатъчност на яйчниците**
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения Тръпки Повишена температура Гръдна болка Оток Генерализиран оток Болка Болка или възпаление в инжекционното място Мукозит			
Изследвания	Повишени трансаминази Увеличен билирубин Увеличена GGT Увеличена алкална фосфатаза Повишено тегло Абдоминални звуци при дишане Повишени нива на креатинина	Повишен Bun Намаляване на изхвърлената фракция		

* венооклузивното чернодробно заболяване е по-често сред педиатричната популация

** съобщено по време на постмаркетинговия период за интравенозен бусулфан

*** съобщено по време на постмаркетинговия период за перорален бусулфан

Busilvex в комбинация с флуоарабин (FB)

Честотата на всяка нежелана реакция представена в следната таблица е дефинирана според най-високата честота, наблюдавана в публикувани клинични изпитвания в RIC режим, за който популацията на лечение с FB е напълно установена, независимо от схемите на приложение на бусулфан и крайните резултати. Нежеланите реакции докладвани като повече от изолиран случай са изброени по-долу по системно-органен клас и честота.

Системо-органен клас	Много чести	Чести	С неизвестна честота*
Инфекции и инфестации	Вирусна инфекция CMV реактивиране EBV реактивиране Бактериална инфекция	Инвазивни гъбични инфекции Белодробна инфекция	Мозъчен абсцес Целулит Сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система			Фебрилна неутропения
Нарушения на метаболизма и	Хипоалбуминемия Електролитно нарушение		Анорексия

храненето	Хипергликемия		
Психични нарушения			Ажитация Обърканост Халюцинация
Нарушения на нервната система		Главоболие Нарушения на нервната система [Некласифицирани на друго място]	Церебрална хеморагия Енцефалопатия
Сърдечни нарушения			Предсърдно мъждене
Съдови нарушения		Хипертензия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Белодробна хеморагия	Дихателна недостатъчност
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Диария Стоматит		Стомашно-чревна хеморагия Хипоплазия на зъбите*
Хепатобилиарни нарушения	Венооклузивна болест на черния дроб		Жълтеница Чернодробни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хеморагичен цистит**	Бъбречно нарушение	Олигурия
Общи нарушения и ефектина мястото на приложение	Мукозит		Астения Едема Болка
Изследвания	Повишени трансаминази Увеличен билирубин Увеличена алкална фосфатаза	Повишени нива на креатинина	Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта Повишена пикочна киселина в кръвта Повишена урея в кръвта Увеличена GGT Повишено тегло

* докладвано в пост-маркетингово проучване

** включва хеморагичен цистит, индуциран от вирусна инфекция

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Основният токсичен ефект е дълбока аблация на костния мозък и панцитопения, но централната нервна система, черният дроб, белите дробове и стомашно-чревният тракт могат също да бъдат засегнати.

Няма известен антидот срещу Busilvex освен трансплантация на хемопоеични стволови клетки. При невъзможност за трансплантация на хемопоеични стволови клетки, препоръчаната доза Busilvex ще представлява предозиране на бусулфан. Хематологичният статус трябва да се проследява внимателно и при медицински показания да се предприемат енергични поддържащи мерки.

Има две съобщения, че бусулфан се диализира и затова в случай на предозиране трябва да се има предвид диализа. Тъй като бусулфан се метаболизира чрез конюгация с глутатион, може да се обмисли приложение на глутатион.

Трябва да се има предвид, че предозирането на Busilvex ще увеличи и експозицията на DMA. Основните токсични ефекти при хора са били хепатотоксичност и ефекти върху централната нервна система (ЦНС). Промени в ЦНС предхождат всеки от по-тежките нежелани странични ефекти. Няма известен специфичен антидот при предозиране на DMA. В случай на предозиране лечението трябва да включва поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Алкилсулфонати, АТС код: L01AB01.

Механизъм на действие

Бусулфан е мощен цитотоксичен агент и бифункционален алкилиращ агент. Освобождаване на метансулфонатни групи в течна среда предизвиква продуцирането на въглеродни йони, които могат да алкилират ДНК и са считани за важен биологичен механизъм за цитотоксичния ефект на лекарството.

Клинична ефикасност и безопасност

Busilvex в комбинация с циклофосфамид

При възрастни

Документацията за безопасността и ефикасността на Busilvex в комбинация с циклофосфамид в режима BuCy2 преди конвенционална алогенна и/или автоложна НРСТ е получена от две клинични изпитвания (OMC-BUS-4 и OMC-BUS-3).

Две проспективни, с единично рамо, открити, неконтролирани фаза II изпитвания са проведени с пациенти с хематологично заболяване, като повечето от тях са били с напреднала болест.

Включените заболявания са били остра левкемия след първа ремисия, в първи или последващ рецидив, в първа ремисия (висок риск), или неуспехи на индукционното лечение; хронична миелогенна левкемия в хронична или напреднала фаза; първична неподдаваща се на лечение

или рецидив на резистентна болест на Hodgkin или неходжкинов лимфом, и миелодиспластичен синдром.

Пациентите са получавали дози 0,8 mg/kg бусулфан на всеки 6 часа с инфузия за общо 16 дози, последван от циклофосфамид в доза 60 mg/kg веднъж дневно за два дни (BuCy2 режим). Първичните параметри на ефикасност в тези изпитвания са били миелоаблация, приемане на присадката, рецидив и преживяемост. И в двете изпитвания всички пациенти са получавали 16/16 режим на дозировка с Busilvex. Няколко е прекратили лечението пациенти поради нежелани реакции, свързани с Busilvex.

Всички пациенти са получили дълбока миелосупресия. Периодът от време до абсолютен брой неутрофили (ANC) по-висок от $0,5 \times 10^9/l$ е бил 13 дни (диапазон 9-29 дни) при алогенни пациенти (OMC-BUS 4) и 10 дни (диапазон 8-19 дни) при автоложни пациенти (OMC-BUS 3). Всички оценени пациенти са подложени на трансплантация. Няма нито първично, нито вторично отхвърляне на присадката. Общата смъртност и несвързаната с рецидиви смъртност повече от 100 дни след трансплантацията е била съответно (8/61) 13% и (6/61) 10% при алотрансплантираните пациенти. През същия период не е имало смъртни случаи сред автоложните реципиенти.

Педиатричната популация

Документацията за безопасността и ефикасността на Busilvex в комбинация с циклофосфамид в BuCy4 или с мелфалан в BuMeI режим преди конвенционална алогенна и/или автоложна НРСТ е получена от клинично изпитване F60002 IN 101 G0.

Пациентите са получавали споменатата в точка 4.2 доза.

Всички пациенти са получили дълбока миелосупресия. Периодът от време до абсолютен брой неутрофили (ANC) по-висок от $0,5 \times 10^9/l$ е бил 21 дни (диапазон 12-47 дни) при алогенни пациенти и 11 дни (диапазон 10-15 дни) при автоложни пациенти. Всички деца са подложени на трансплантация. Няма първично или вторично отхвърляне на присадката. 93% от алогенните пациенти са показали пълен химеризъм. Не е имало свързани с режима смъртни случаи през първите 100 дни след трансплантацията и до 1 година след трансплантацията.

Busilvex в комбинация с флударабин (FB)

При възрастни

Документацията за безопасността и ефикасността на Busilvex в комбинация с флударабин (FB) преди алогенна НРСТ е получена от литературен преглед на 7 публикувани проучвания, включващи 731 пациенти с миелоидни и лимфоидни злокачествени заболявания и съобщава за употребата на интравенозен бусулфан, инфузиран веднъж дневно вместо четири дози на ден.

Пациенти са получили благоприятен режим, на база на приложението на флударабин, последван от единична дневна доза от 3,2 mg/kg бусулфан в рамките на 2 или 3 последователни дни. Общата доза на бусулфан за пациент е между 6,4 mg/kg и 9,6 mg/kg. Комбинацията с флударабин позволява значително модулиране на миелоаблацията чрез интензивността на благоприятния режим чрез промяна на дните на инфузия с бусулфан. В повечето проучвания се съобщава за бързо и напълно приемане на присадката при 80-100% от пациентите. По-голямата част от публикациите докладват за пълен донорен химеризъм на ден +30 за 90-100% от пациентите. Дългосрочните резултати потвърждават, че ефикасността не е свързана с неочаквани нежелани реакции.

Налични са данни от наскоро приключило проспективно, мултицентрово, Фаза 2 проучване, включващо 80 пациенти, на възраст от 18 до 65 годишна възраст, диагностицирани с различни хематологични злокачествени заболявания и подложени на ало-НСТ с FB (3 дни с Busilvex) благоприятен режим с намален интензитет. В това проучване, всички, освен един пациент, са подложени на трансплантация при медиана от 15 дни (диапазон 10-23) след ало-НСТ. Кумулативната честота на възстановяване на неутрофилите на ден 28 е 98,8% (95% CI, 85,7-99,9%). Приемането на присадката на тромбоцити настъпва при медиана от 9 дни (диапазон 1-16) след ало-НСТ.

Процентът на OS след 2 години е 61,9% (95% CI, 51,1-72,7%). На година 2, кумулативната честота на NRM е 11,3% (95%CI, 5,5-19,3%) и този на рецидив или прогресия от ало-НСТ е 43,8% (95CI, 31,1-55,7%). Приблизителната оценка по Kaplan-Meier за DFS на година 2 е 49,9% (95%CI, 32,6-72,7%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Busilvex е проучена. Представената информация за биотрансформацията и екскрецията се базира на перорален бусулфан.

Фармакокинетика при възрастни

Абсорбция

Фармакокинетиката на интравенозен бусулфан е изпитвана при 124 подходящи за оценка пациенти след двучасова интравенозна инфузия за общо 16 дози в продължение на 4 дни. Незабавна и пълна наличност на дозата е осигурена след интравенозна инфузия на бусулфан. Подобна кръвна експозиция е наблюдавана при сравняване плазмените концентрации на възрастни пациенти, получаващи перорален и интравенозен бусулфан в дози съответно 1 mg/kg и 0,8 mg/kg. Ниска интер- (CV=21%) и интраиндивидуална (CV=12%) вариабилност по отношение експозицията на бусулфан е демонстрирана чрез популационен фармакокинетичен анализ, извършен върху 102 пациенти.

Разпределение

Терминалният обем на разпределение V_z е в границите между 0,62 и 0,85 l/kg. Концентрациите на бусулфан в гръбначно-мозъчната течност са сравними с тези в плазмата, въпреки че тези концентрации вероятно са недостатъчни за антинеопластична активност. Обратимото свързване с плазмените протеини е около 7%, докато необратимото свързване предимно с албумин е около 32%.

Биотрансформация

Бусулфан се метаболизира главно чрез конюгация с глутатион (спонтанна и глутатион-S-трансфераза медирана). След това конюгатът с глутатион се метаболизира допълнително в черния дроб чрез оксидиране. Счита се, че нито един от метаболитите не допринася значително за ефикасността или токсичността.

Екскреция

Общият клирънс в плазмата е в границите между 2,25-2,74 ml/минута/kg. Терминалният полуживот е в границите от 2,8 до 3,9 часа.

Около 30% от приложената доза се екскретира в урината в продължение на 48 часа с 1% като непроменен бусулфан. Екскрецията с изпражненията е пренебрежимо малка. Необратимо свързване с протеини може да обясни непълното възстановяване. Не е изключен и принос на дълготрайни метаболити.

Линейност

Пропорционалното на дозата увеличение на експозицията на бусулфан е демонстрирано след интравенозно приложение на бусулфан в доза до 1 mg/kg.

Режимът на приложение веднъж дневно се характеризира с висока пикова концентрация, без акумулация на лекарствения продукт и период на изчистване (без циркулираща концентрация на бусулфан) между последователните приеми, в сравнение с приложението 4 пъти дневно. Прегледът на литературата позволява да се сравнят РК серии, извършени или в рамките на същото проучване или между проучванията и показали непроменени дозозависими РК параметри, независимо от дозата или схемата на приложение. Изглежда, че препоръчаната доза на бусулфан, приложена интравенозно или като индивидуална инфузия (3,2 mg/kg) или разделена в 4 инфузии (0,8 mg/kg), осигурява еднаква дневна плазмена експозиция със сходни интер- и интрапациентски променливи. Като резултат, контролът на AUC при интравенозно

приложение на бусулфан в рамките на терапевтичния прозорец не е променен и се илюстрира сходна прицелна активност между двете схеми.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Литературата за бусулфан предполага терапевтична AUC ширина между 900 и 1 500 $\mu\text{mol/l}$ минута на прием (еквивалентна на дневна експозиция между 3600 и 6000 $\mu\text{mol/l.минута}$). По време на клинични изпитвания с интравенозен бусулфан, приложен от 0,80 mg/kg, четири пъти дневно, при 90% от пациентите AUCs са под горната AUC граница (1 500 $\mu\text{mol/l}$ минута) и най-малко 80% са в рамките на прицелната терапевтична ширина (900-1 500 $\mu\text{mol/l}$ минута). Постигнато е сходно таргетно ниво в рамките на дневната експозиция от 3600 – 6000 $\mu\text{mol/l.минута}$, след приложение на интравенозен бусулфан 3,2 mg/kg веднъж дневно.

Специални популации

Чернодробно или бъбречно увреждане

Ефектите на нарушена бъбречна функция върху разпределението на интравенозен бусулфан не са били оценявани. Ефектите на нарушена чернодробна функция върху разпределението на интравенозен бусулфан не са били оценявани. Въпреки това рискът от чернодробна токсичност може да е повишен сред тази популация. Няма данни за ефект на възрастта върху клирънса на бусулфан от наличните данни за интравенозно приложение на бусулфан при пациенти над 60-годишна възраст.

Педиатрична популация

Непрекъснато вариране на клирънса от 2,52 до 3,97 ml/минута/kg е установено при деца на възраст от < 6 месеца до 17 години. Терминалният полуживот е в границите от 2,24 до 2,5 часа. Препоръчаното в точка 4.2. дозиране позволява постигане на подобна AUC независимо от възрастта на детето, като прицелният диапазон на AUC е използвания такъв за възрастни. Интер- и интраиндивидуалната вариабилност в плазмената експозиция са по-ниски съответно от 20% и 10%.

Направен е популационен анализ на фармакокинетиката при голяма група от 205 деца, разпределени съответно според телесното тегло (от 3,5 до 62,5 kg), биологични характеристики и характеристики на заболяванията (злокачествени и незлокачествени заболявания), следователно представителен за голямата хетерогенност на децата, подложени на трансплантация на хематопоеични клетки-предшественици (НРСТ). Това проучване показва, че телесното тегло е доминиращата ковариационна променлива, чрез която се обяснява фармакокинетичната променливост на бусулфан при деца, пред променливите телесна повърхност или възраст.

Препоръчителната дозировка при деца, както е описано подробно в точка 4.2, дава възможност при над 70% до 90% от децата ≥ 9 kg да се достигне терапевтичната ширина (900-1500 $\mu\text{mol/L}$ минута). Все пак, по-висока вариабилност се наблюдава при деца с телесно тегло < 9 kg, което води до достигане на терапевтичната ширина (900-1500 $\mu\text{mol/L}$ минута) при 60% от децата. При 40% от децата с телесно тегло < 9 kg, извън целевата група, AUC се разпределя равномерно или под или над прицелните граници; т.е. 20% от всяко < 900 и > 1500 $\mu\text{mol/L.мин}$ след доза 1 mg/kg. В тази връзка, при деца с телесно тегло < 9 kg, мониторингът на плазмените концентрации на бусулфан (терапевтичен лекарствен мониторинг) за определяне на дозата, може да подобри прицелната ефективност на бусулфана, особено при много малки деца и новородени.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Успешното трансплантиране, постигнато при всички пациенти в изпитвания фаза II, предполага уместността на прицелните AUC. Появата на VOD не е свързана с прекомерна експозиция. Връзка PK/PD е наблюдавана между стоматит и AUC при автоложни пациенти и между увеличение на билирубина и AUC в комбиниран анализ на автоложни и алогенни пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бусулфан е мутагенен и кластогенен. Бусулфан е мутагенен при *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* и ечемик. Хромозомни аномалии са предизвикани от бусулфан *in vitro* (клетки на гризач и човешки клетки) и *in vivo* (гризачи и хора). Различни хромозомни аберации са наблюдавани в клетки от пациенти, получаващи перорален бусулфан.

Бусулфан принадлежи към клас вещества, които са потенциално карциногенни поради техния механизъм на действие. Въз основа на данни при хора бусулфан е бил класифициран от IARC като човешки карциноген. СЗО е заключила, че съществува причинно-следствена връзка между експозицията на бусулфан и рак. Наличните данни при животни подкрепят карциногенния потенциал на бусулфан. Интравенозно приложение на бусулфан при мишки е повишило значимо честотите на тимусни и овариални тумори.

Бусулфан е тератоген при плъхове, мишки и зайци. Малформациите и аномалиите са включвали значими промени в мускулно-скелетната система, наддаването на телесно тегло и размерите. При бременни плъхове бусулфан е причинил стерилитет на мъжкото и женско потомство, поради липсата на герминативни клетки в тестисите и яйчниците. За бусулфан е демонстрирано, че предизвиква стерилитет при гризачи. Бусулфан е намалял ооцитите на женски плъхове и е предизвикал стерилитет у мъжки плъхове и хамстери.

Многократното приложение на DMA е предизвикало признаци на чернодробна токсичност, като първите са били повишения на серумните ензими, последвани от хистопатологични промени в хепатоцитите. По-високи дози могат да причинят чернодробна некроза, а чернодробно увреждане може да бъде установено след еднократна експозиция на високи дози.

DMA е тератогенен при плъхове. Дози от 400 mg/kg/ден DMA, приложени по време на органогенезата, са причинили значими аномалии в развитието. Малформациите включват сериозни сърдечни аномалии и/или аномалии на големи кръвоносни съдове: общ *truncus arteriosus* и липса на *ductus arteriosus*, коарктация на белодробния ствол и белодробните артерии, междуканални дефекти на сърцето. Други чести аномалии са включват заешко небце, аназарка и скелетни аномалии на ребрените и ребрата. DMA намалява фертилитета на мъжки и женски гризачи. Еднократна подложна доза от 2,2 g/kg, приложена на 4-ти гестационен ден, е прекратила бременността в 100% от изследвани хамстери. При плъхове, DMA дневна доза от 450 mg/kg, прилагана на плъховете в продължение на 9 дни, е причинила дефектна сперматогенеза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Диметилацетамид
Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Не използвайте компоненти за инфузия, съдържащи поликарбонати, поради несъвместимост с Busilvex.

6.3 Срок на годност

Флакони: 3 години

Разреден разтвор

Химическа и физическа стабилност при употреба след разреждане в 5% глюкоза или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор е била демонстрирана за:

- 8 часа (включително времето за инфузия) след разреждане, когато е съхраняван при $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
- 12 часа след разреждане, когато е съхраняван при $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$, последвано от 3 часа съхранение при $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (включително времето за инфузия).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага след разреждането. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя и те обикновено не трябва да са по-продължителни от гореспоменатите условия, когато разреждането е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Разреденият разтвор да не се замразява.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml концентрат за инфузионен разтвор в прозрачни флакони от стъкло (тип I) с бутилова гумена запушалка, покрита с лилава алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Групова опаковка, съдържаща 8 (2 опаковки по 4) флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на Busilvex

Трябва да се имат предвид процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.

Всички процедури на прехвърляне изискват стриктно придържане към асептични техники, като за предпочитане е да се използва безопасна лабораторна камина с вертикален ламинарен поток.

Както и с други цитотоксични съединения, трябва да се подхожда с повишено внимание при работа и приготвяне разтвор на Busilvex:

- Препоръчва се употребата на ръкавици и защитно облекло.
- Ако Busilvex или разреден разтвор на Busilvex влезе в контакт с кожа или лигавица, незабавно ги измийте обилно с вода.

Изчисление на количеството Busilvex за разреждане и на разредителя

Busilvex трябва да се разрежи преди употреба или с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, или с 5% инжекционен разтвор на глюкоза.

Количеството на разредителя трябва да бъде 10 пъти по-голямо от обема на Busilvex, за осигуряване окончателна концентрация на бусулфан около 0,5 mg/ml. Например:

Количеството на Busilvex и разредителя, който ще бъде приложен, ще бъдат изчислени, както следва:

За пациент с телесно тегло Y kg:

- Количество Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ mg/ml}} = A \text{ ml Busilvex за разреждане}$$

Y: телесно тегло на пациента в kg

D: дозата Busilvex (вж. точка 4.2)

- Количество на разредителя:

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

За да пригответе крайния инфузионен разтвор, добавете (A) ml Busilvex към (B) ml разредител (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% инжекционен разтвор на глюкоза)

Приготвяне на инфузионния разтвор

- Busilvex трябва да се приготвя от медицински специалист, като се използват стерилнитехники за прехвърляне. Да се използва спринцовка, която не е поликарбонатна, с игла:
 - изчисленият обем Busilvex трябва да се изтегли от флакона.
 - съдържанието на спринцовката трябва да се прехвърли в интравенозен сак (или спринцовка), която вече съдържа изчисленото количество избран разредител. Busilvex трябва винаги да се добавя към разредителя, а не разредителя към Busilvex. Busilvex не трябва да се поставя в интравенозен сак, който не съдържа натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% инжекционен разтвор на глюкоза.
- Разреденият разтвор трябва да се смеси старателно чрез неколккратно обръщане.

След разреждането 1 ml инфузионен разтвор съдържа 0,5 mg бусулфан.

Разреденият Busilvex е бистър безцветен разтвор.

Указания за употреба

Преди и след всяка инфузия промивайте постоянния катетър с около 5 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% инжекционен разтвор на глюкоза.

Остатъчният лекарствен продукт трябва да се въведе внимателно в интравенозната система, тъй като бърза инфузия на Busilvex не е била тествана и такава не се препоръчва.

Цялата предписана доза Busilvex трябва да се приложи за два или три часа в зависимост от благоприятния режим.

Малки обеми могат да се прилагат за 2 часа с използване на електрически спринцовки. В такъв случай трябва да се използват инфузионни устройства с минимални деления (т.е. 0,3-0,6 ml), заредени с разтвор на лекарствения продукт преди започване на действителната инфузия на Busilvex и след това промити с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтворили 5% инжекционен разтвор на глюкоза.

Busilvex не трябва да се влива едновременно с друг интравенозен разтвор.

С Busilvex не трябва да се използват компоненти за инфузия, съдържащи поликарбонати.

Само за еднократна употреба. Трябва да се използва само бистър разтвор без никакви частици.

Неизползваният лекраствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарствени продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/254/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешение: 09 юли 2003 г.

Дата на последното подновяване: 08 юли 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

MM/TTTT

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА С BLUE BOX

{Кутия, съдържаща 8 флакона от 10 ml}

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Busilvex 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
бусулфан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един ml концентрат съдържа 6 mg бусулфан и осигурява 0,5 mg/ml бусулфан след разреждане

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки флакон съдържа диметилацетамид и макрогол 400

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
Груповка: 8 (2 опаковки по 4) флакона от 10 ml
60 mg на флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение (IV)
Трябва да се разрежда преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен продукт: работете с повишено внимание

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Прочетете листовката за срока на годност на разреденото лекарство

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИТЕ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/254/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}

SN: {номер}

NN: {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА БЕЗ BLUE BOX
(кутия, съдържаща 4 флакона от 10 ml}

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Busilvex 6 mg/ml
busulfan

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

60 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат
4 флакона от 10 ml. Компонент от групова опаковка, който не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение (IV)
Трябва да се разрежи преди употреба
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИТЕ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/254/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

(10 ml тип I стъклен флакон)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Busilvex 6 mg/ml стерилен концентрат
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

60 mg/10 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Busilvex 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор бусулфан (busulfan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация за вас.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовката.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Busilvex и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Busilvex
3. Как да използвате Busilvex
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Busilvex
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Busilvex и за какво се използва

Busilvex съдържа активното вещество бусулфан, което принадлежи към група лекарства, наречени алкилиращи агенти. Busilvex разрушава оригиналния костен мозък преди трансплантанта.

Busilvex се използва при възрастни, новородени, деца и юноши **като лечение преди трансплантация.**

При възрастни Busilvex се използва в комбинация с циклофосфамид или флударабин.

При новородени, деца и юноши Busilvex се използва в комбинация с циклофосфамид или мелфалан.

Вие ще получите това подготвително лекарство, преди да получите трансплантат на костен мозък или хемопоеични стволови клетки.

Busilvex съдържа веществото бусулфан, което принадлежи към група лекарства, наречени алкилиращи агенти. Busilvex унищожава естествения костен мозък преди трансплантацията.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Busilvex

Не използвайте Busilvex:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към бусулфан или към някоя от останалите съставки на Busilvex, изброени в точка 6;
- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Предупреждения и предпазни мерки:

Busilvex е мощно цитотоксично лекарство, което довежда до силно намаляване на броя на кръвните клетки. В препоръчаната доза, това е желаният ефект. Следователно, трябва да се провежда внимателно наблюдение. Възможно е употребата на Busilvex да увеличи риска от друго злокачествено заболяване в бъдеще.

Трябва да уведомите Вашия лекар:

- ако имате чернодробен, бъбречен, сърдечен или белодробен проблем;
- ако имате анамнеза за гърчове;

- ако приемате други лекарства.

След трансплантация на хемопоеетични клетки (НСТ), може да има случаи на образуване на кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, при високи дози на лечение в комбинация с други лекарства.

Други лекарства и Busilvex:

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Busilvex може да взаимодейства с други лекарства.

Особено, повишено внимание следва да се обърне, ако приемате итраконазол и метронидазол (използвани при определени видове инфекции) или кетобемидон (използван за лечение на болка), или деферазирокс (лекарство, което се използва за премахване на прекомерно натрупване на желязо в организма Ви), защото това може да увеличи нежеланите реакции.

Употребата на парацетамол в период от 72 часа преди или по време на приложението на Busilvex трябва да се извършва с повишено внимание.

Бременност , кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с вашия лекар преди да получите лечение с Busilvex. Жените не трябва да са бременни по време на лечение с Busilvex и до 6 месеца след лечението.

Жените трябва да спрат кърменето преди да започнат лечение с Busilvex.

Необходимо е да се използват подходящи противозачатъчни средства, когато някой от партньорите получава Busilvex.

След лечение с булсулфан е възможно да не може вече да забременеете (безплодие).

Ако възнамерявате да имате деца, трябва да обсъдите това с вашия лекар преди лечението. Освен това Busilvex може да предизвика признаци на менопауза, а при момичета преди пубертета, той може да попречи на настъпването му.

Лекувани с Busilvex мъже се съветват да не стават бащи по време на и до 6 месеца след лечението.

3. Как да използвате Busilvex

Доза и приложение:

Дозата на Busilvex ще бъде изчислена според телесното Ви тегло.

При възрастни:

Busilvex в комбинация с циклофосфамид:

Препоръчваната доза Busilvex е 0,8 mg/kg

Всяка инфузия продължава 2 часа

Busilvex ще бъде прилаган на всеки 6 часа по време на 4 последователни дни преди трансплантацията.

Busilvex в комбинация с флударабин:

Препоръчваната доза Busilvex е 3,2 mg/kg

Всяка инфузия продължава 3 часа

Busilvex ще бъде прилаган веднъж дневно по време на 2 или 3 последователни дни преди трансплантацията.

При новородени, деца и юноши (0 до 17 години):

Препоръчаната доза Busilvex в комбинация с циклофосфамид или мелфалан се основава на телесното Ви тегло, като варира между 0,8 и 1,2 mg/kg.

- Всяка инфузия продължава 2 часа
- Busilvex ще бъде прилаган на всеки 6 часа по време на 4 последователни дни преди трансплантацията.

Лекарства, приложени преди да получите Busilvex:

Преди да получите Busilvex, ще бъдете лекувани с:

- антиконвулсанти за предотвратяване на гърчове (фенитоин или бензодиазепини) и
- антиеметични лекарства против повръщане.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции:

Най-сериозните нежелани реакции на лечението с Busilvex или процедурата на трансплантация може да включват намаляване броя на циркулиращите кръвни клетки (планиран ефект на лекарството, за да ви подготви за трансплантационната инфузия), инфекция, чернодробни нарушения включително запушване на чернодробна вена, реакция на присадката срещу приемателя (присадката атакува тялото Ви) и белодробни усложнения. Вашият лекар ще следи редовно броя на кръвните Ви клетки и чернодробни ензими, за да открие и лекува тези реакции.

Други нежелани реакции могат да включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

Кръв: намаляване на циркулиращите кръвни клетки (червени и бели) и на тромбоцитите.

Инфекции. Нервна система : безсъние, тревожност, замаяване и депресия. **Хранене:** загуба на апетит, понижаване на магнезия, калция, калия, албумин в кръвта и повишаване на кръвната захар. **Сърдечни:** увеличение на сърдечния ритъм, повишаване или понижаване на кръвното налягане, вазодилатация (разширяване на кръвоносните съдове) и кръвни съсиреци.

Дихателни: задух, носна секреция (хрема), възпалено гърло, кашлица, хълцане, кръвотечение от носа, неестествени дихателни звуци. **Стомашно-чревни :** гадене, възпаление на устната лигавица, повръщане, коремна болка, диария, запек, киселини, дискомфорт около ануса, събиране на течност в корема. **Чернодробни:** увеличен черен дроб, жълтеница, запушване на чернодробна вена. **Кожа:** обрив, сърбеж, косяпад. **Мускули и кости:** болка в гърба, мускулите и ставите. **Бъбречни:** повишено отделяне на креатинин, дискомфорт при уриниране и намаляване на количеството отделена урина и кръв в урината. **Общи:** повишена температура, главоболие, слабост, тръпки, болка, алергична реакция, оток, генерализирана болка или възпаление в инжекционното място, гръдна болка, възпаление на лигавиците. **Изследвания:** увеличени чернодробни ензими и повишено тегло.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

Нервна система: обърканост, нарушения на нервната система. **Хранене:** ниско съдържание на натрий в кръвта. **Сърдечни:** промени и нарушения в сърдечния ритъм, задръжка на течности или възпаление около сърцето, намален сърдечен капацитет. **Дихателни:** увеличение на дихателната честота, дихателна недостатъчност, алвеоларни кръвоизливи, астма, колапс на малките въздухоносни пътища на белия дроб, течност около белия дроб. **Стомашно-чревни:** възпаление на лигавицата на хранопровода, парализа на червата, повръщане на кръв. **Кожа:** нарушение в цвета на кожата, зачервяване, лющене. **Бъбречни:** увеличение на количеството азотни компоненти в кръвния поток, умерена бъбречна недостатъчност, нарушения на бъбреците.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

Нервна система: делир, нервност, халюцинации, възбуда, нарушена мозъчна функция, мозъчен кръвоизлив и гърч. **Сърдечни:** тромбоза на феморалната артерия, екстрасистоли, понижен сърдечен ритъм, дифузно пропускане на течности от капилярите (малки кръвоносни съдове). **Дихателни:** намаляване на кислорода в кръвта. **Стомашно-чревни:** кървене в стомаха и/или червата.

Неизвестна честотата (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Дисфункция на половите жлези

Увреждане на очната леща, включително помътняване на очната леща (катаракта) и замъглено зрение (изтъняване на роговицата)

Признаци на менопауза и безплодие при жените.

Мозъчен абсцес, възпаление на кожата, генерализирана инфекция.

Нарушения на черния дроб.

Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта.

Повишени пикочна киселина и урея в кръвта.

Непълно развитие на зъбите.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Busilvex

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка.

Неотворени флакони:

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Разреден разтвор:

Доказано е, че продуктът е химически и физически стабилен в периода на използване, след разреждане в 5% глюкоза или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), в продължение на 8 часа (включително времето за вливане) след разреждане, когато се съхранява при 20°C ± 5°C или 12 часа след разреждане, когато се съхранява при 2°C-8°C, последвано от 3 часа съхранение при 20°C ± 5°C (включително времето за вливане).

Да не се замразява.

Не изхвърляйте лекарствата с канализацията или в контейнера с домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и друга информация

Какво съдържа Busilvex

- Активното вещество е бусулфан. Един ml концентрат съдържа 6 mg бусулфан (60 mg във флакона). След разреждане: един ml от разтвора съдържа приблизително 0,5 mg бусулфан.
- Другите съставки са: диметилацетамид и макрогол 400.

Как изглежда Busilvex и какво съдържа опаковката

Busilvex се състои от концентрат за инфузионен разтвор и се доставя в безцветни стъклени флакони, като всеки флакон съдържа 60 mg бусулфан.

Busilvex се предлага в групови опаковки, включващи 2 опаковки, всяка от които съдържа 4 флакона.

След разреждане Busilvex е бистър, безцветен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Франция

Производител

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du béarn

F-64320 Idron

Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба

Дата на последно преразглеждане на листовката: {MM/ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

РЪКОВОДСТВО ЗА ПРИГОТВЯНЕ

Busilvex 6 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

Busulfan (Бусулфан)

Прочетете това ръководство преди приготвянето и приложението на Busilvex.

1. ПРЕДСТАВЯНЕ

Busilvex се доставя като бистър безцветен разтвор в прозрачни стъклени флакони от 10 ml (тип I). Busilvex трябва да бъде разреден преди приложение.

2. ПРЕПОРЪКА ЗА БЕЗОПАСНА РАБОТА

Трябва да се имат предвид процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.

Всички процедури на прехвърляне изискват стриктно придържане към асептични техники, като за предпочитане е да се използва безопасна лабораторна камина за вертикален ламинарен поток.

Както и с други цитотоксични съединения трябва да се подхожда с повишено внимание при работа и приготвяне на разтвора Busilvex:

- Препоръчва се употребата на ръкавици и защитно облекло.
- Ако Busilvex или разреден разтвор на Busilvex влезе в контакт с кожа или лигавица, незабавно ги измийте щателно с вода.

Изчисление на количеството Busilvex за разреждане и на разредителя

Busilvex трябва да се разреди преди употреба с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% инжекционен разтвор на глюкоза.

Количеството на разредителя трябва да бъде 10 пъти по-голямо от обема Busilvex, за осигуряване окончателна концентрация на бусулфан около 0,5 mg/ml.

Количеството на Busilvex и разредителя, който ще бъде приложен, ще бъдат изчислени, както следва:

За пациент с телесно тегло Y kg:

- Количество Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busilvex за разреждане}$$

Y: телесно тегло на пациента в kg

D: доза Busilvex (вж. КХП точка 4.2)

- Количество на разредителя:

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

За приготвяне на крайния инфузионен разтвор добавете (A) ml Busilvex към (B) ml разредител (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% инжекционен разтвор на глюкоза)

Приготвяне на инфузионния разтвор

Busilvex трябва да се приготвя от медицински специалисти, като се използват стерилни техники за прехвърляне.

- Използвайте спринцовка, която не е поликарбонатна, с игла:
 - изчисленият обем Busilvex трябва да се изтегли от флакона.
 - съдържанието на спринцовката трябва да се прехвърли в интравенозен сак (или спринцовка), която вече съдържа изчисленото количество избран разредител. Busilvex трябва винаги да се добавя към разредителя, а не разредителя към Busilvex. Busilvex не трябва да се поставя в интравенозен сак, който не съдържа натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% инжекционен разтвор на глюкоза.
- Разределеният разтвор трябва да се смеси старателно с неколkokратно обръщане.

След разреждането 1 ml инфузионен разтвор съдържа 0,5 mg бусулфан.

Разределеният Busilvex е бистър безцветен разтвор.

Указания за употреба

Преди и след всяка инфузия промивайте постоянния катетър с около 5 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% инжекционен разтвор на глюкоза.

Остатъчният лекарствен продукт трябва да се въведе внимателно в интравенозната система, тъй като бърза инфузия на Busilvex не е била тествана и такава не се препоръчва.

Цялата предписана доза Busilvex трябва да се приложи за два или три часа, в зависимост от благоприятния режим.

Малки обеми могат да се прилагат за 2 часа с използване на електрически спринцовки. В такъв случай трябва да се използват инфузионни устройства с минимални деления (т.е. 0,3-0,6 ml), заредени с разтвор на лекарствения продукт преди започването на действителната инфузия на Busilvex и след това промити с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% инжекционен разтвор на глюкоза.

Busilvex не трябва да се влива едновременно с друг интравенозен разтвор.

Не използвайте компоненти за инфузия, съдържащи поликарбонати, поради несъвместимост с Busilvex.

Само за еднократна употреба. Трябва да се използва само бистър разтвор без частици.

Условия на съхранение

Неотворени флакони:

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Разреден разтвор:

Доказано е, че химичната и физичната стабилност в периода на използване, след разреждане с глюкоза 5% инжекционен разтвор или с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, е 8 часа (включително времето за вливане) след разреждане, при съхранение при 20°C ± 5°C или 12 часа след разреждане, при съхранение при 2°C-8°C, последвано от 3 часа съхранение при 20°C ± 5°C (включително времето за вливане).

От микробиологична гледна точка, разреденият разтвор трябва да се използва веднага.

3. ПРОЦЕДУРА ЗА ПРАВИЛНО ИЗХВЪРЛЯНЕ

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарствени продукти.