

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml, συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml συμπυκνωμένου διαλύματος περιέχει 6 mg βουσουλφάνης (60 mg σε 10 ml).

Μετά την αραίωση: 1ml διαλύματος περιέχει 0,5 mg βουσουλφάνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές, άχρωμο πυκνό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η βουσουλφάνη ακολουθούμενη από τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης (BuCy2) ενδείκνυται ως θεραπεία προετοιμασίας πριν από τη συμβατική μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΜΑΠΚ) σε ενήλικες ασθενείς, όταν ο συνδυασμός θεωρείται η καλύτερη διαθέσιμη επιλογή.

Η βουσουλφάνη μετά από τη χορήγηση Φλουδαραβίνης (FB) ενδείκνυται ως θεραπεία προετοιμασίας πριν από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΜΑΠΚ) σε ενήλικες ασθενείς που είναι υποψήφιοι για ένα σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC).

Η βουσουλφάνη ακολουθούμενη από τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης (BuCy4) ή μελφαλάνης (BuMel) ενδείκνυται ως θεραπεία προετοιμασίας πριν από τη συμβατική μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η βουσουλφάνη πρέπει να χορηγείται υπό την εποπτεία ενός ιατρού που διαθέτει εμπειρία στη θεραπεία προετοιμασίας πριν από μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων.

Η βουσουλφάνη χορηγείται πριν από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΜΑΠΚ).

Δοσολογία

Η βουσουλφάνη σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ή μελφαλάνη

Σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση και το δοσολογικό σχήμα είναι:

- 0,8 mg/kg σωματικού βάρους (ΣΒ) βουσουλφάνης σε έγχυση δύο ωρών, κάθε 6 ώρες επί 4 διαδοχικές ημέρες για ένα σύνολο 16 δόσεων,
- ακολουθούμενο από τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης 60mg/kg/ημέρα επί 2 ημέρες, αρχόμενης τουλάχιστον 24 ώρες μετά από τη χορήγηση της 16^{ης} δόσης βουσουλφάνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός (0 έως 17 ετών)

Η συνιστώμενη δόση της βουσουλφάνης είναι ως κατωτέρω:

Παρόν σωματικό βάρος (kg)	Δόση βουσουλφάνης (mg/kg)
< 9	1,0
9 έως < 16	1,2
16 έως 23	1,1
> 23 έως 34	0,95
> 34	0,8

ακολουθούμενη από:

- 4 κύκλους των 50 mg/kg σωματικού βάρους κυκλοφωσφαμίδης (BuCy4) ή
- μία χορήγηση 140 mg/m² μελφαλάνης (BuMel)

αρχόμενης τουλάχιστον 24 ώρες μετά από τη χορήγηση της 16^{ης} δόσης βουσουλφάνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η βουσουλφάνη χορηγείται ως έγχυση δύο ωρών κάθε 6 ώρες και επί 4 συνεχόμενες ημέρες για ένα σύνολο 16 δόσεων πριν από τη χορήγηση της κυκλοφωσφαμίδης ή της μελφαλάνης και τη συμβατική μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΜΑΠΚ).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών (n= 23) υποβλήθηκαν επιτυχώς σε θεραπεία με βουσουλφάνη χωρίς προσαρμογή της δόσης. Όμως, περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την ασφαλή χορήγηση της βουσουλφάνης σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Στους ηλικιωμένους πρέπει να χρησιμοποιείται η ίδια δόση (βλ. παράγραφο 5.2) που χρησιμοποιείται και για τους ενήλικες (< 50 ετών).

Η βουσουλφάνη σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη (FB)

Σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση και το δοσολογικό σχήμα είναι:

- φλουδαραβίνη χορηγούμενη ως εφάπαξ ημερήσια έγχυση μιας ώρας σε δόση 30 mg/m² επί 5 συνεχόμενες ημέρες ή σε δόση 40 mg/m² επί 4 συνεχόμενες ημέρες.
- η βουσουλφάνη θα χορηγείται σε δόση 3,2 mg/kg ως εφάπαξ ημερήσια έγχυση τριών ωρών αμέσως μετά τη φλουδαραβίνη για 2 ή 3 συνεχόμενες ημέρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός (0 έως 17 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σχήματος FB στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχει διερευνηθεί η χορήγηση του σχήματος FB ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, περισσότεροι από 500 ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών αναφέρθηκαν σε δημοσιεύσεις με σχήματα προετοιμασίας FB, να εμφανίζουν αποτελεσματικότητα όμοια με νεότερων ασθενών. Δε θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης.

Παχύσαρκοι ασθενείς

Σε ενήλικες

Στους παχύσαρκους ασθενείς, πρέπει να εξετασθεί η διαμόρφωση της δοσολογίας με βάση το προσαρμοσμένο ιδανικό σωματικό βάρος (πΙΣΒ).

Το ιδανικό σωματικό βάρος (ΙΣΒ) υπολογίζεται ως ακολούθως:

ΙΣΒ άνδρες (kg) = 50 + 0,91 x (ύψος σε cm-152),

ΙΣΒ γυναίκες (kg) = 45 + 0,91 x (ύψος σε cm-152).

Το προσαρμοσμένο ιδανικό σωματικό βάρος (πΙΣΒ) υπολογίζεται ως ακολούθως:

πΙΣΒ = ΙΣΒ + 0,25 x (πραγματικό βάρος σώματος - ΙΣΒ).

Σε παιδιατρικό πληθυσμό

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δε συνιστάται σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους με δείκτη

σωματικής μάζας Βάρους (kg)/(m²) > 30 kg/m² μέχρι να είναι διαθέσιμα επιπλέον δεδομένα.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο, αφού η βουσουλφάνη έχει μέτρια απέκκριση από τα ούρα, δε συνιστάται τροποποίηση δόσης σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η βουσουλφάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Η βουσουλφάνη είναι για ενδοφλέβια χρήση.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση. Πρέπει να επιτυγχάνεται τελική συγκέντρωση περίπου 0,5 mg/ml βουσουλφάνης. Η βουσουλφάνη πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Η βουσουλφάνη δεν πρέπει να δίνεται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση εφόδου (bolus) ή ενέσεις σε περιφερικές φλέβες.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε φαρμακευτική θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα για να προληφθούν σπασμοί που έχουν αναφερθεί με τη χρήση υψηλών δόσεων βουσουλφάνης.

Συνιστάται η χορήγηση αντιεπιληπτικών 12 ώρες πριν τη χορήγηση του βουσουλφάνης έως και 24 ώρες μετά την τελευταία χορήγησή της.

Σε μελέτες με ενήλικες και σε παιδιατρικές μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν είτε φαινοϊίνη ή βενζοδιαζεπίνες ως θεραπεία προφύλαξης για τους σπασμούς. (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Πριν από την πρώτη δόση βουσουλφάνης πρέπει να χορηγηθούν αντιεμετικά και να συνεχισθούν σε σταθερό πρόγραμμα, σύμφωνα με την εκάστοτε νοσοκομειακή πρακτική, κατά τη χορήγησή της.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η συνέπεια της θεραπείας με βουσουλφάνη στη συνιστώμενη δόση και σχήμα είναι η έντονη μυελοκαταστολή, που εμφανίζεται σε όλους τους ασθενείς. Μπορεί να αναπτυχθεί σοβαρή κοκκιοκυτταροπενία, θρομβοκυτταροπενία, αναιμία ή οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών. Κατά τη θεραπεία και μέχρι να επιτευχθεί αποκατάσταση, πρέπει να παρακολουθούνται συχνά οι γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένου του διαφορικού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων και του αριθμού αιμοπεταλίων.

Πρέπει να εξετασθεί η προφυλακτική ή η εμπειρική χρήση φαρμάκων κατά των λοιμώξεων (βακτηριακών, μυκητιασικών, ιικών) για την πρόληψη και αντιμετώπιση των λοιμώξεων κατά την ουδετεροπενική περίοδο. Όπως ενδείκνυται ιατρικά, πρέπει να εφαρμοσθεί υποστηρικτική αγωγή με αιμοπετάλια και ερυθρά αιμοσφαίρια, καθώς και χρήση αυξητικών παραγόντων, όπως ο παράγων

διέγερσης κοκκιοκυττάρων (G-CSF).

Στους ενήλικες, στο 100% των ασθενών παρατηρήθηκαν απόλυτοι αριθμοί ουδετεροφίλων $< 0,5 \times 10^9/l$ κατά μέσον όρο 4 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση και αποκαταστάθηκαν σε 10 και 13 μέρες κατά μέσον όρο μετά το αυτόλογο και το αλλογενές μόσχευμα αντιστοίχως (μέση ουδετεροπενική περίοδος 6 και 9 ημερών αντιστοίχως). Σε 5-6 μέρες κατά μέσον όρο, στο 98% των ασθενών παρατηρήθηκε θρομβοκυτταροπενία ($< 25 \times 10^9/l$ ή απαιτούμενη μετάγγιση αιμοπεταλίων). Στο 69% των ασθενών παρατηρήθηκε αναιμία (αιμοσφαιρίνη $< 8,0$ g/dl).

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, στο 100% των ασθενών παρατηρήθηκαν απόλυτοι αριθμοί ουδετεροφίλων $< 0,5 \times 10^9/l$ κατά μέσον όρο 3 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση και διήρκεσαν 5 και 18,5 ημέρες στο αυτόλογο και το αλλογενές μόσχευμα αντιστοίχως. Στα παιδιά, η θρομβοκυτταροπενία ($< 25 \times 10^9/l$ ή απαιτούμενη μετάγγιση αιμοπεταλίων) παρατηρήθηκε στο 100% των ασθενών. Αναιμία (αιμοσφαιρίνη $< 8,0$ g/dl) παρατηρήθηκε στο 100% των ασθενών.

Σε παιδιά < 9 kg, η παρακολούθηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου δικαιολογείται ίσως κατά περίπτωση, ιδιαίτερα σε πάρα πολύ μικρά παιδιά και νεογνά (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα κύτταρα της αναιμίας Fanconi παρουσιάζουν υπερευαισθησία σε διασταυρούμενους παράγοντες. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση της βουσουλφάνης ως συστατικού παράγοντα μιας θεραπείας προετοιμασίας πριν από τη συμβατική μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (HSCT) στα παιδιά με αναιμία Fanconi. Συνεπώς, η βουσουλφάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η βουσουλφάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Εφόσον η βουσουλφάνη μεταβολίζεται κυρίως δια της ηπατικής οδού, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται η βουσουλφάνη σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα σε αυτούς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Όταν υποβάλλονται σε αγωγή αυτοί οι ασθενείς, συνιστάται να παρακολουθούνται συστηματικά έως και 28 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση, για έγκαιρη ανίχνευση ηπατοτοξικότητας, οι τρανσαμινάσες ορού, η αλκαλική φωσφατάση και η χολερυθρίνη.

Η ηπατική φλεβο-αποφρακτική νόσος είναι μια σημαντική επιπλοκή που μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βουσουλφάνη. Ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, μεγαλύτερης διάρκειας από ή ίσης με τρεις κύκλους χημειοθεραπείας ή έχουν λάβει προηγούμενα μόσχευμα προγονικών κυττάρων, μπορεί να είναι αυξημένου κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται προσοχή όταν προηγουμένως (λιγότερο από 72 ώρες) ή ταυτόχρονα με τη βουσουλφάνη χρησιμοποιείται παρακεταμόλη, λόγω πιθανής μείωσης του μεταβολισμού της βουσουλφάνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όπως προκύπτει από τις κλινικές μελέτες, κανένας ασθενής δεν εκδήλωσε καρδιακό επιπωματισμό ή άλλη ειδική καρδιακή τοξικότητα σχετιζόμενη με τη βουσουλφάνη. Ωστόσο, η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται συστηματικά στους ασθενείς που λαμβάνουν βουσουλφάνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Στις μελέτες με τη βουσουλφάνη, αναφέρθηκε η εμφάνιση συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας με εξέλιξη σε αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετιζόταν με διάμεση πνευμονική ίνωση, σε έναν ασθενή ο οποίος κατέληξε, χωρίς όμως να βρεθεί καμία σαφής αιτιολογία. Επιπρόσθετα, η βουσουλφάνη μπορεί να προκαλέσει πνευμονική τοξικότητα η οποία μπορεί να είναι αθροιστική της δράσης άλλων κυτταροτοξικών παραγόντων. Συνεπώς, πρέπει να δίνεται προσοχή σε αυτή την πνευμονολογική παράμετρο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προγενέστερο ιστορικό ακτινοβολίας στο μεσοθωράκιο ή στον πνεύμονα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας κατά τη θεραπεία με τη βουσουλφάνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε θεραπεία με υψηλή δόση βουσουλφάνης, έχουν αναφερθεί σπασμοί. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση βουσουλφάνης σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν πλήρη αντιεπιληπτική προφύλαξη. Σε μελέτες με ενήλικες και με παιδιά, τα δεδομένα με βουσουλφάνη ελήφθησαν όταν χρησιμοποιήθηκε συγχωρήγηση είτε φαινοτοΐνης ή βενζοδιαζεπινών προφυλακτικά για τους σπασμούς. Οι επιδράσεις αυτών των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της βουσουλφάνης ερευνήθηκαν σε μια μελέτη φάσης II. (βλέπε παράγραφο 4.5)

Πρέπει να εξηγηθεί στον ασθενή ο αυξημένος κίνδυνος μιας δεύτερης κακοήθειας. Με βάση τα δεδομένα στους ανθρώπους, η βουσουλφάνη έχει ταξινομηθεί από την Διεθνή Επιτροπή για την Έρευνα στον Καρκίνο (IARC) ως καρκινογόνο για τον άνθρωπο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συμπεράνει ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στη βουσουλφάνη και του καρκίνου. Οι ασθενείς με λευχαιμία υπό αγωγή με βουσουλφάνη αναπτύσσουν αρκετές κυτταρολογικές ανωμαλίες και κάποιοι αναπτύσσουν καρκινώματα. Η βουσουλφάνη πιστεύεται ότι είναι λευχαιμιόγόνος.

Γονιμότητα

Η βουσουλφάνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα. Γι' αυτό, συνιστάται οι άνδρες υπό θεραπεία με βουσουλφάνη να μην τεκνοποιούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως έξι μήνες από την ολοκλήρωση της θεραπείας και να συμβουλεύονται για τη δυνατότητα κρυογονικής συντήρησης του σπέρματος πριν τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης μείωσης της γονιμότητας που οφείλεται στη θεραπεία με βουσουλφάνη. Καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών και αμηνόρροια με εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα απαντώνται συχνά σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η θεραπεία με βουσουλφάνη σε προ-εφηβικά κορίτσια αναστέλλει την εμφάνιση της εφηβείας λόγω μη ανάπτυξης των ωοθηκών. Σε αγόρια ασθενείς έχουν αναφερθεί ανικανότητα, στειρότητα, αζωοσπερμία και ατροφία όρχεων. Ο διαλύτης διμεθυλακεταμίδη (DMA) επίσης μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα. Η DMA μειώνει τη γονιμότητα στα αρσενικά και θηλυκά τρωκτικά (βλέπε παραγράφους 4.6 και 5.3).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT), περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, σε σχήματα προετοιμασίας υψηλής δόσης, στα οποία χορηγήθηκε βουσουλφάνη σε συνδυασμό με άλλη θεραπεία προετοιμασίας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές κλινικές δοκιμές για να αξιολογήσουν την αλληλεπίδραση μεταξύ ενδοφλέβιας βουσουλφάνης και ιτρακοναζόλης. Στις δημοσιευμένες μελέτες με ενήλικες, αναφέρεται ότι η χορήγηση ιτρακοναζόλης ή μετρονιδαζόλης σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις βουσουλφάνης, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κάθαρση της βουσουλφάνης. Επίσης, υπάρχουν δημοσιευμένες αναφορές περιστατικών αυξημένων επιπέδων βουσουλφάνης στο πλάσμα μετά από χορήγηση μετρονιδαζόλης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με βουσουλφάνη και ιτρακοναζόλη ή μετρονιδαζόλη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα τοξικότητας της βουσουλφάνης.

Δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση όταν η βουσουλφάνη συνδυάστηκε με φλουκοναζόλη (αντιμυκητιασικός παράγοντας).

Οι δημοσιευμένες μελέτες σε ενήλικες περιγράφουν ότι η κετοβεμιδόνη (αναλγητικό) μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα βουσουλφάνης στο πλάσμα. Γι' αυτό συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνδυάζονται οι δύο αυτές ουσίες.

Στους ενήλικες, για το σχήμα BuCy2, έχει αναφερθεί ότι το χρονικό διάστημα μεταξύ της τελευταίας χορήγησης βουσουλφάνης από του στόματος και της πρώτης χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη τοξικότητας. Μειωμένη συχνότητα εμφάνισης Ηπατικής Φλεβο- Αποφρακτικής Νόσου (HVD) και άλλης σχετικής με το σχήμα τοξικότητας έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς όταν το μεσοδιάστημα χορήγησης μεταξύ της τελευταίας

δόσης από του στόματος βουσουλφάνης και της πρώτης δόσης κυκλοφωσφαμίδης είναι > 24 ώρες.

Δεν υπάρχει κοινή μεταβολική οδός μεταξύ της βουσουλφάνης και της φλουδαραβίνης. Στους ενήλικες, για το σχήμα FB, οι δημοσιευμένες μελέτες δεν ανέφεραν οποιαδήποτε αμοιβαία αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου μεταξύ της βουσουλφάνης και φλουδαραβίνης που χορηγούνται ενδοφλέβια.

Σε παιδιατρικό πληθυσμό, για το σχήμα BuMel έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση της μελφαλάνης νωρίτερα των 24 ωρών από την τελευταία χορήγηση της από του στόματος βουσουλφάνης, μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη τοξικότητας.

Αυξήσεις στην έκθεση στη βουσουλφάνη έχουν παρατηρηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση βουσουλφάνης και δεφερασιρόξης. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της βουσουλφάνης στο πλάσμα και, εάν χρειάζεται, η προσαρμογή της δόσης της βουσουλφάνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα θεραπεία με δεφερασιρόξη.

Έχει περιγραφεί ότι η παρακεταμόλη μειώνει τα επίπεδα γλουταθειόνης στο αίμα και στους ιστούς και κατά συνέπεια μπορεί να μειώσει την κάθαρση βουσουλφάνης όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς που συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές που έγιναν με την ενδοφλέβια βουσουλφάνη, χορηγήθηκαν προφυλακτικά για τους σπασμούς είτε φαινυτοΐνη ή βενζοδιαζεπίνες (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.4).

Η συστηματική συγχορήγηση φαινυτοΐνης σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση από του στόματος βουσουλφάνης έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την κάθαρση της βουσουλφάνης, εξαιτίας της ενεργοποίησης της γλουταθειόνης S τρανσφεράσης, αν και δεν έχει αναφερθεί καμία αλληλεπίδραση όταν βενζοδιαζεπίνες, όπως η διαζεπάμη, κλοναζεπάμη ή λοραζεπάμη, έχουν χρησιμοποιηθεί για πρόληψη των σπασμών με υψηλή δόση βουσουλφάνης.

Καμία ένδειξη επαγωγικής δράσης της φαινυτοΐνης δεν παρατηρήθηκε στα δεδομένα της βουσουλφάνης. Έγινε μια κλινική δοκιμή φάσης II προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της θεραπείας προφύλαξης για τους σπασμούς στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας βουσουλφάνης. Σε αυτή τη μελέτη, 24 ενήλικες ασθενείς έλαβαν κλοναζεπάμη (0,025-0,03 mg/kg/ημέρα ως συνεχόμενες ενδοφλέβιες εγχύσεις) ως αντιεπιληπτική θεραπεία και τα ΦΚ δεδομένα αυτών των ασθενών συγκρίθηκαν με ιστορικά δεδομένα που συλλέχθηκαν σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με φαινυτοΐνη. Η ανάλυση των δεδομένων μέσω μιας μεθόδου πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν έδειξε καμία διαφορά στην κάθαρση της ενδοφλέβιας βουσουλφάνης μεταξύ της θεραπείας με φαινυτοΐνη και της θεραπείας με κλοναζεπάμη και επομένως, επετεύχθησαν οι ίδιες εκθέσεις στη βουσουλφάνη του πλάσματος ανεξαρτήτως του τύπου προφύλαξης για τους σπασμούς.

Δεν έχει αναφερθεί καμία αλληλεπίδραση όταν η βουσουλφάνη συνδυάζεται με τα 5HT₃ αντιεμετικά όπως ονδανσετρόνη ή γρανισετρόνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Εγκυμοσύνη

Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΜΑΠΚ) αντενδείκνυται στις εγκύους, συνεπώς η βουσουλφάνη αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (εμβρυϊκή θνησιμότητα και δυσμορφίες). (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δε διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση βουσουλφάνης ή DMA σε έγκυες γυναίκες. Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών με χαμηλή

δόση από του στόματος βουσουλφάνης, οι οποίες δεν αποδίδονται απαραίτητα στη δραστική ουσία και η έκθεση κατά το τρίτο τρίμηνο μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη ενδομήτρια αύξηση.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η βουσουλφάνη και η DMA απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή έχειδειχθεί η πιθανότητα καρκινογένεσης με τη βουσουλφάνη σε μελέτες με ανθρώπους και ζώα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη θεραπεία με βουσουλφάνη.

Γονιμότητα

Η βουσουλφάνη και η DMA μπορούν να επηρεάσουν τη γονιμότητα στον άνδρα ή τη γυναίκα. Συνεπώς, συνιστάται στον άνδρα να μην τεκνοποιεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να ενημερωθεί για τη δυνατότητα κρυοδιατήρησης του σπέρματος πριν τη θεραπεία λόγω πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η βουσουλφάνη σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ή μελφαλάνη

Στους ενήλικες

Οι πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες προκύπτουν από δύο κλινικές δοκιμές (n=103) της βουσουλφάνης.

Σοβαρή τοξικότητα που συμπεριλαμβάνει το αιματολογικό, ηπατικό και αναπνευστικό σύστημα, θεωρήθηκε ως αναμενόμενη συνέπεια της αγωγής προετοιμασίας και της διαδικασίας μεταμόσχευσης. Στην τοξικότητα αυτή συμπεριλαμβάνεται λοίμωξη και αντίδραση ξενιστή (GVHD) στο μόσχευμα, τα οποία παρότι δεν ήταν άμεσα συσχετιζόμενα, ήταν οι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, ιδιαίτερα στην ετερόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Η μυελοκαταστολή και η ανοσοκαταστολή ήταν οι επιθυμητές θεραπευτικές δράσεις της αγωγής προετοιμασίας. Συνεπώς, όλοι οι ασθενείς εκδήλωσαν έντονη κυτταροπενία: λευκοπενία 96%, θρομβοκυτταροπενία 94% και αναιμία 88%. Ο μέσος χρόνος εκδήλωσης ουδετεροπενίας ήταν 4 ημέρες τόσο για τους ασθενείς με αυτόλογη όσο και αυτούς με ετερόλογη μεταμόσχευση. Η μέση διάρκεια ουδετεροπενίας ήταν 6 ημέρες και 9 ημέρες για τους ασθενείς με αυτόλογη και ετερόλογη μεταμόσχευση αντίστοιχα.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Τα δεδομένα της συχνότητας εμφάνισης οξείας αντίδρασης του ξενιστή (a-GVHD) στο μόσχευμα συλλέχθηκαν στη μελέτη OMC-BUS-4 (ετερόλογη μεταμόσχευση) (n=61). Συνολικά 11 ασθενείς (18%) εκδήλωσαν οξεία αντίδραση του ξενιστή στο μόσχευμα, εκ των οποίων 13% (8/61) παρουσίασαν βαθμό τοξικότητας I-II ενώ 5% (3/61) βαθμό τοξικότητας III-IV, βρέθηκε δε σοβαρή σε 3 ασθενείς. Η χρόνια αντίδραση του ξενιστή στο μόσχευμα, αναφέρθηκε ως σοβαρής μορφής ή ως αιτία θανάτου σε 3 ασθενείς.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Το 39% των ασθενών (40/103) εκδήλωσαν ένα ή περισσότερα επεισόδια λοίμωξης, από τα οποία το 83% (33/40) κρίθηκαν ως ήπια ή μέτρια. Η πνευμονία ήταν θανατηφόρος στο 1% (1/103) και απειλητική για τη ζωή στο 3% των ασθενών. Άλλες λοιμώξεις θεωρήθηκαν σοβαρές στο 3% των ασθενών. Πυρετός αναφέρθηκε στο 87% των ασθενών και ήταν ήπιος/μέτριος στο 84% και σοβαρός στο 3%. Το 47% των ασθενών εκδήλωσε ρίγη, τα οποία ήταν ήπιος/μέτριος μορφής στο 46% και σοβαρής μορφής στο 1%.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

15% των Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΣΑΕ) περιλάμβαναν ηπατική τοξικότητα. Η φλεβοαποφρακτική νόσος (ΦΑΝ) είναι μία αναγνωρισμένη πιθανή επιπλοκή της θεραπείας προετοιμασίας μετά τη μεταμόσχευση. Έξι από τους 103 ασθενείς (6%) εκδήλωσαν φλεβοαποφρακτική νόσο. ΦΑΝ παρουσιάστηκε στο 8,2% (5/61) των ασθενών με ετερόλογη μεταμόσχευση (θανατηφόρος σε 2 ασθενείς) και στο 2,5% (1/42) των ασθενών με αυτόλογη μεταμόσχευση. Επίσης παρατηρήθηκαν αυξημένη χολερυθρίνη (n=3) και αυξημένες τρανσαμινάσες (n=1). Δύο από τους ανωτέρω τέσσερις ασθενείς με σοβαρά ευρήματα ηπατοτοξικότητας στον ορό ήταν μεταξύ των ασθενών με διαγνωσμένη ΦΑΝ.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Στις μελέτες με τη βουσουλφάνη, ένας ασθενής ανέπτυξε θανατηφόρο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας με εξέλιξη σε αναπνευστική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με διάμεση πνευμονική ίνωση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από την κλινική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (n=55). Σοβαρή τοξικότητα που περιλαμβάνει το ηπατικό και το αναπνευστικό σύστημα θεωρήθηκε αναμενόμενη συνέπεια της θεραπείας προετοιμασίας και της διαδικασίας της μεταμόσχευσης.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Τα δεδομένα της συχνότητας εμφάνισης οξείας αντίδρασης του ξενιστή στο μόσχευμα (a-GVHD) συλλέχθηκαν από τους ασθενείς με ετερόλογη μεταμόσχευση (n=28). Συνολικά 14 ασθενείς (50%) εκδήλωσαν οξεία αντίδραση του ξενιστή στο μόσχευμα. Η συχνότητα της οξείας αντίδρασης του ξενιστή στο μόσχευμα με βαθμό τοξικότητας I-II ήταν 46,4% (13/28), ενώ με βαθμό τοξικότητας III- IV ήταν 3,6 % (1/28). Η χρόνια αντίδραση του ξενιστή στο μόσχευμα, αναφέρθηκε μόνο εάν ήταν η αιτία θανάτου: ένας ασθενής πέθανε 13 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Λοιμώξεις (επιβεβαιωμένη και μη επιβεβαιωμένη εμπύρετη ουδετεροπενία) εκδήλωσε το 89% των ασθενών (49/55). Ήπιος/μέτριος πυρετός αναφέρθηκε στο 76% των ασθενών.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Βαθμού 3 αυξημένες τρανσαμινάσες αναφέρθηκαν στο 24% των ασθενών. Φλεβοαποφρακτική νόσος (ΦΑΝ) αναφέρθηκε στο 15% (4/27) και στο 7% (2/28) των ασθενών με αυτόλογη και ετερόλογη μεταμόσχευση αντίστοιχα. Η φλεβοαποφρακτική νόσος (ΦΑΝ) που παρατηρήθηκε δεν ήταν ούτε θανατηφόρος ούτε σοβαρή και υπαναχώρησε σε όλες τις περιπτώσεις.

Η βουσουλφάνη σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη (FB)

Στους ενήλικες

Το προφίλ ασφάλειας της βουσουλφάνης όταν συνδυάζεται με φλουδαραβίνη (FB) έχει εξεταστεί με ανασκόπηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε δημοσιευμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές για το σχήμα RIC. Στις μελέτες αυτές, συνολικά 1574 ασθενείς έλαβαν FB ως σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC) πριν από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων.

Η μυελοκαταστολή και η ανοσοκαταστολή ήταν οι επιθυμητές θεραπευτικές δράσεις του σχήματος προετοιμασίας και συνεπώς δε θεωρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Η εμφάνιση επεισοδίων λοίμωξης ή η επανενεργοποίηση ευκαιριακών λοιμογόνων παραγόντων αντανάκλα κυρίως την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενή που λαμβάνει σχήμα προετοιμασίας.

Οι πιο συχνές λοιμώδεις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν επανενεργοποίηση Κυτταρομεγαλοϊού (CMV) [εύρος: 30,7% - 80,0%], επανενεργοποίηση Ιού Epstein-Barr (EBV) [εύρος: 2,3% - 61%], βακτηριακές λοιμώξεις [εύρος: 32,0% - 38,9%] και ιογενείς λοιμώξεις [εύρος: 1,3% - 17,2%].

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Η υψηλότερη συχνότητα ναυτίας και έμετου ήταν 59,1% και η υψηλότερη συχνότητα στοματίτιδας ήταν 11%.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Έχει υπονοηθεί ότι τα σχήματα προετοιμασίας που περιέχουν φλουδαραβίνη συσχετίστηκαν με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων μετά τη μεταμόσχευση εξαιτίας της ανοσοκατασταλτικής δράσης της φλουδαραβίνης. Όσμιες αιμορραγικές κυστίτιδες που εμφανίζονται 2 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση είναι πιθανόν να σχετίζονται με ιογενή λοίμωξη/επανενεργοποίηση. Αναφέρθηκε αιμορραγική κυστίτιδα συμπεριλαμβανομένης αιμορραγικής κυστίτιδας που προκαλείται από ιογενή λοίμωξη, σε εύρος μεταξύ 16 % και 18,1%.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Αναφέρθηκε φλεβοαποφρακτική νόσος (ΦΑΝ) με εύρος μεταξύ 3,9% και 15,4%.

Η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία/θνησιμότητα χωρίς υποτροπή (TRM/NRM) που αναφέρθηκε μέχρι την ημέρα +100 μετά τη μεταμόσχευση έχει επίσης εξετασθεί με ανασκόπηση των δημοσιευμένων δεδομένων από κλινικές δοκιμές. Θεωρήθηκαν ως θάνατοι που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε δευτερογενείς ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από ΜΑΠΚ και δε σχετίζονταν με την υποτροπή/εξέλιξη των υποκείμενων αιματολογικών κακοηθειών.

Οι πιο συχνές αιτίες των αναφερόμενων TRM/NRMs ήταν λοίμωξη/σηψαιμία, αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), πνευμονοπάθειες και ανεπάρκεια οργάνων.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από έρευνα μετά την κυκλοφορία στην αγορά εμφανίζονται στους πίνακες με συχνότητα «μη γνωστές».

Η βουσουλφάνη σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ή μελφαλάνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στους ενήλικες και στους παιδιατρικούς ασθενείς ως περισσότερες του ενός μεμονωμένου περιστατικού καταγράφονται κατωτέρω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινίτιδα Φαρυγγίτιδα			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία Θρομβοκυτταροπενία Εμπύρετη ουδετεροπενία Αναιμία Πανκυτταροπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργική αντίδραση			
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				Υπογοναδισμός**

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία Υπεργλυκαιμία Υπασβεστιαμία Υποκαλσιαιμία Υπομαγνησιαμία Υποφωσφαταιμία	Υπονατριαίμια		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αγχος Κατάθλιψη Αϋπνία	Σύγχυση	Παραλήρημα Νευρικήτητα Ψευδαισθήσεις Διέγερση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πονοκέφαλος Ζάλη		Επιληπτική κρίση Εγκεφαλοπάθεια Εγκεφαλική	
Οφθαλμικές διαταραχές				Καταρράκτης Λέπτυνση του κερατοειδούς Διαταραχές του φακού ***
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	Αρρυθμία Κολπική μαρμαρυγή Καρδιομεγαλία Περικαρδιακή συλλογή Περικαρδίτιδα	Κοιλιακές εκτακτοσυστολές Βραδυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση Υπόταση Θρόμβωση Αγγειοδιαστολή		Θρόμβωση μηριαίας αρτηρίας Σύνδρομο τριχοειδούς διάχυσης	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια Επίσταξη Βήχας Λόξυγκας	Υπεραερισμός Αναπνευστική ανεπάρκεια Κυψελιδικές αιμορραγίες Άσθμα Ατελεκτασία Πλευριτικό εξίδρωμα	Υποξία	Διάμεσος ασθένεια των πνευμόνων
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στοματίτιδα Διάρροια Κοιλιακό άλγος Ναυτία Έμετος Δυσπεψία Ασκήτης Δυσκοιλιότητα Δυσφορία έδρας	Αιματέμεση Ειλεός Οισοφαγίτιδα	Γαστρεντερική αιμορραγία	Υποπλασία οδόντος**
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατομεγαλία Ίκτερος	Φλεβοαποφρακτική ή ηπατοπάθεια *		

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Κνησμός Αλωπεκία	Απολέπιση δέρματος Ερύθημα Μελαχρωματικές διαταραχές		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία Οσφυαλγία Αρθραλγία			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Πρόωρη εμμηνόπαυση Ωοθηκική ανεπάρκεια**
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Δυσουρία Ολιγουρία	Αιματουρία Μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αδυναμία Ρίγη Πυρετός Θωρακικό άλγος Οίδημα Οίδημα γενικό Πόνος Πόνος ή φλεγμονή στην περιοχή της ένεσης Βλεννογονίτιδα			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση τρανσαμινασών Αύξηση χολερυθρίνης Αύξηση γ-GT Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης Αύξηση βάρους Ακανόνιστοι αναπνευστικοί ήχοι Αύξηση κρεατίνης	Αύξηση του Bun Μείωση κλάσματος απέκκρισης		

* η φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια είναι συχνότερη στον παιδιατρικό πληθυσμό.

** αναφέρθηκε μετά την κυκλοφορία με ενδοφλέβια βουσουλφάνη

*** αναφέρθηκε μετά την κυκλοφορία με από του στόματος βουσουλφάνη

Η βουσουλφάνη σε συνδυασμό με φλουδαράβίνη (FB)

Η συχνότητα εμφάνισης κάθε ανεπιθύμητης ενέργειας που παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα έχει προσδιορισθεί σύμφωνα με την υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές για το σχήμα RIC, για τις οποίες ο πληθυσμός που θεραπεύθηκε με FB προσδιορίστηκε σαφώς, ανεξαρτήτως των δοσολογικών σχημάτων βουσουλφάνης και των καταληκτικών σημείων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως περισσότερες του ενός μεμονωμένου περιστατικού καταγράφονται κατωτέρω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστές*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ιογενής λοίμωξη Επανενεργοποίηση CMV	Μυκητιασική λοίμωξη διηθητική Πνευμονική λοίμωξη	Εγκεφαλικό απόστημα Κυτταρίτιδα Σηψαιμία

	Επανενεργοποίηση EBV Βακτηριακή λοίμωξη		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπολευκωματιναιμία Διαταραχές ηλεκτρολυτών Υπεργλυκαιμία		Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Διέγερση Συγγχτική κατάσταση Ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία Διαταραχές του νευρικού συστήματος [Δεν Κατατάσσονται Αλλού]	Εγκεφαλική αιμορραγία Εγκεφαλοπάθεια
Καρδιακές διαταραχές			Κολπική μαρμαρυγή
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Πνευμονική αιμορραγία	Αναπνευστική ανεπάρκεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία Έμετος Διάρροια Στοματίτιδα		Γαστρεντερική αιμορραγία Υποπλασία οδόντος*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια		Ίκτερος Διαταραχές του ήπατος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αιμορραγική κυστίτιδα**	Νεφρική διαταραχή	Ολιγουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Βλεννογονίτιδα		Εξασθένιση Οίδημα Πόνος
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση τρανσαμινα- σών Αύξηση χολερυθρίνης Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης	Αύξηση κρεατίνης	Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο Ουρία αίματος αυξημένη Γ-γλουταμυλτραν- σφεράση αυξημένη Σωματικό βάρος αυξημένο

* αναφέρθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

** συμπεριλαμβάνει αιμορραγική κυστίτιδα που προκλήθηκε από ιογενή λοίμωξη

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας

κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για την Ελλάδα στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> και για την Κύπρο στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Η κύρια τοξική δράση είναι έντονη μυελοκαταστολή και πανκυτταροπενία, αλλά μπορεί επίσης να προσβληθούν το κεντρικό νευρικό σύστημα, το ήπαρ, οι πνεύμονες και το γαστρεντερικό σύστημα.

Δεν υπάρχει άλλο γνωστό αντίδοτο για τη βουσουλφάνη εκτός από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων. Σε απουσία μεταμόσχευσης αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων, η συνιστώμενη δόση της βουσουλφάνης θα αποτελούσε υπερδοσολογία της βουσουλφάνης. Η αιματολογική κατάσταση θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και όλα τα υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται όπως ιατρικά ενδείκνυται.

Υπήρξαν δύο αναφορές ότι η βουσουλφάνη είναι δυνατόν να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση, επομένως η αιμοκάθαρση πρέπει να εξετασθεί σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Εφόσον η βουσουλφάνη μεταβολίζεται μέσω της σύζευξής της με γλουταθειόνη, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η χορήγηση γλουταθειόνης.

Επίσης πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η υπερδοσολογία της βουσουλφάνης θα αυξήσει την έκθεση στη διμεθυλακεταμίδη (DMA). Στον άνθρωπο, οι κύριες τοξικές επιδράσεις ήταν η ηπατοτοξικότητα και η επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Οι μεταβολές στο ΚΝΣ υπερτερούν οιασδήποτε των σοβαρότερων ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία διμεθυλακεταμίδης (DMA). Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η αντιμετώπιση θα περιλαμβάνει μέτρα της γενικής υποστηρικτικής φροντίδας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεπλασματικοί παράγοντες, αλκυλιωτικοί παράγοντες, σουλφονούχα αλκύλια, κωδικός ATC: L01AB01.

Μηχανισμός δράσης

Η βουσουλφάνη είναι ένας ισχυρός κυτταροτοξικός παράγων και ένας αλκυλιωτικός παράγων διπλής λειτουργίας. Σε υδατικά μέσα, η απελευθέρωση των μεθανοσουλφονικών ομάδων παράγει καρβονικά ιόντα τα οποία μπορούν να αλκυλιώσουν το DNA, που θεωρείται ότι είναι σημαντικός βιολογικός μηχανισμός για την κυτταροτοξική δράση του.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η βουσουλφάνη σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη

Στους ενήλικες

Η τεκμηρίωση για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βουσουλφάνης σε συνδυασμό με την κυκλοφωσφαμίδη στο σχήμα BuCy2 και πριν τη συμβατική ετερόλογη και/ή αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων, προκύπτει από δύο κλινικές δοκιμές (OMC-BUS-4 και OMC-BUS-3).

Δύο προοπτικές, μονού σκέλους, ανοικτές, μη ελεγχόμενες μελέτες φάσης II έγιναν σε ασθενείς με αιματολογικές διαταραχές, η πλειοψηφία των οποίων είχε προχωρημένη νόσο.

Οι ασθενείς που περιελήφθησαν ήταν οξεία λευχαιμία μετά την πρώτη ύφεση, που ήταν στην πρώτη υποτροπή ή στις επόμενες υποτροπές, μετά την πρώτη ύφεση (υψηλού κινδύνου) ή μετά από

αποτυχία της θεραπείας εφόδου, χρόνια μυελογενής λευχαιμία σε χρόνιο ή προχωρημένο στάδιο, πρωτογενής ανθεκτική ή ανθεκτική υποτροπιάζουσα νόσος του Hodgkin ή μη Hodgkin λέμφωμα και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

Οι ασθενείς έλαβαν δόσεις 0,8 mg/kg βουσουλφάνης ενδοφλέβια κάθε 6 ώρες για 16 δόσεις συνολικά ακολουθούμενες από κυκλοφωσφαμίδη 60 mg/kg μία φορά ημερησίως επί δύο ημέρες (σχήμα BuCy2).

Στις μελέτες αυτές, οι κύριες παράμετροι αποτελεσματικότητας ήταν η μυελοκαταστολή, η πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης, η υποτροπή και η επιβίωση.

Και στις δύο μελέτες, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 16/16 δόσεις του σχήματος βουσουλφάνης. Κανένας ασθενής δε διέκοψε τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με τη βουσουλφάνη.

Όλοι οι ασθενείς εκδήλωσαν έντονη μυελοκαταστολή. Ο χρόνος που ο Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων (ANC) ήταν μεγαλύτερος από $0,5 \times 10^9/l$ ήταν 13 ημέρες (εύρος 9-29 ημέρες) στους ασθενείς με ετερόλογη μεταμόσχευση (OMC-BUS 4) και 10 ημέρες (εύρος 8-19 ημέρες) στους ασθενείς με αυτόλογη μεταμόσχευση (OMC-BUS 3). Σε όλους τους αξιολογήσιμους ασθενείς έγινε μεταμόσχευση. Δεν υπάρχει πρωτογενής ή δευτερογενής απόρριψη μοσχεύματος. Στους ασθενείς με ετερόλογη μεταμόσχευση, η συνολική θνησιμότητα καθώς και η χωρίς υποτροπή θνησιμότητα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 100 ημερών μετά τη μεταμόσχευση ήταν (8/61) 13% και (6/61) 10%, αντίστοιχα. Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα, δεν υπήρξε θάνατος στους ασθενείς με αυτόλογη μεταμόσχευση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της βουσουλφάνης σε συνδυασμό με την κυκλοφωσφαμίδη στο σχήμα BuCy4 ή με τη μελφαλάνη στο σχήμα BuMel πριν από τη συμβατική αλλογενή και/ή αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων προκύπτει από την κλινική δοκιμή F60002 IN 101 G0.

Οι ασθενείς έλαβαν τη δοσολογία που αναφέρεται στην παράγραφο 4.2.

Όλοι οι ασθενείς εκδήλωσαν έντονη μυελοκαταστολή. Ο χρόνος για Απόλυτο Αριθμό Ουδετερόφιλων (ANC) μεγαλύτερο του $0,5 \times 10^9/l$ ήταν 21 ημέρες (εύρος 12-47 ημέρες) στους ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση και 11 ημέρες (εύρος 10-15 ημέρες) στους ασθενείς με αυτόλογη μεταμόσχευση. Σε όλα τα παιδιά έγινε μεταμόσχευση. Δεν υπάρχει πρωτογενής ή δευτερογενής απόρριψη μοσχεύματος. Το 93% των ασθενών με αλλογενή μεταμόσχευση έδειξαν πλήρη χιμαιρισμό. Δεν υπήρξε θάνατος σχετιζόμενος με το θεραπευτικό σχήμα κατά τις πρώτες 100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση και έως ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση.

Η βουσουλφάνη σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη (FB)

Στους ενήλικες

Η τεκμηρίωση για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βουσουλφάνης σε συνδυασμό με τη φλουδαραβίνη (FB) πριν από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων, προκύπτει από βιβλιογραφική ανασκόπηση 7 δημοσιευμένων μελετών σε 731 ασθενείς με μυελοειδείς και λεμφοειδείς κακοήθειες, οι οποίες αναφέρουν τη χρήση ενδοφλέβιας βουσουλφάνης που εγχύθηκε μία φορά ημερησίως αντί για τέσσερις δόσεις την ημέρα.

Οι ασθενείς έλαβαν σχήμα προετοιμασίας με βάση τη χορήγηση φλουδαραβίνης ακολουθούμενης αμέσως από εφάπαξ ημερήσια δόση 3,2 mg/kg βουσουλφάνης για 2 ή 3 συνεχόμενες ημέρες. Η συνολική δόση βουσουλφάνης ανά ασθενή ήταν μεταξύ 6,4 mg/kg και 9,6 mg/kg.

Ο συνδυασμός FB επέτρεψε επαρκή αφανισμό του μυελού που διαμορφώθηκε από την ένταση του σχήματος προετοιμασίας μέσω τροποποίησης του αριθμού των ημερών έγχυσης βουσουλφάνης. Στην πλειοψηφία των μελετών, αναφέρθηκε ταχεία και πλήρης ενσωμάτωση του μοσχεύματος στο 80-100% των ασθενών. Η πλειοψηφία των δημοσιεύσεων ανέφερε πλήρη χιμαιρισμό του δότη κατά την ημέρα +30 για το 90-100% των ασθενών. Οι μακρυπρόθεσμες εκβάσεις επιβεβαίωσαν ότι η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε χωρίς απροσδόκητες επιδράσεις.

Είναι διαθέσιμα δεδομένα από μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη φάσης 2, η οποία ολοκληρώθηκε

πρόσφατα και περιλαμβάνει 80 ασθενείς, ηλικίας 18 έως 65 ετών, διαγνωσμένους με διαφορετικές αιματολογικές κακοήθειες που υπέστησαν αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυτάρων με σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης FB (3 ημέρες βουσουλφάνη). Στη μελέτη αυτή, σε όλους τους ασθενείς, εκτός από έναν, έγινε μεταμόσχευση, κατά μέσο όρο σε 15 (εύρος 10-23) ημέρες μετά την αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυτάρων. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανάκτησης ουδετερόφιλων κατά την ημέρα 28 ήταν 98,8% (95% CI, 85,7-99,9%). Η μεταμόσχευση των αιμοπεταλίων έγινε κατά μέσο όρο σε 9 (εύρος 1-16) ημέρες μετά την αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυτάρων.

Ο βαθμός Συνολικής Επιβίωσης 2 ετών ήταν 61,9% (95% CI, 51,1-72,7%). Στα 2 χρόνια, η συνολική εμφάνιση NMR ήταν 11,3% (95% CI, 5,5-19,3%) και αυτή της υποτροπής ή της εξέλιξης από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυτάρων ήταν 43,8% (95% CI, 31,1-55,7%). Η εκτίμηση Kaplan-Meier της DFS στα 2 χρόνια ήταν 49,9% (95% CI, 32,6-72,7%).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βουσουλφάνης έχουν μελετηθεί. Οι πληροφορίες που παρουσιάζονται για τη βιομετατροπή και την αποβολή βασίζονται στην από του στόματος χορηγούμενη βουσουλφάνη.

Φαρμακοκινητική στους ενήλικες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας βουσουλφάνης μελετήθηκε σε 124 αξιολογήσιμους ασθενείς μετά από 2-ωρη ενδοφλέβια έγχυση, για ένα σύνολο 16 δόσεων σε τέσσερις ημέρες. Άμεση και πλήρης διαθεσιμότητα της δόσης επιτυγχάνεται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση βουσουλφάνης. Παρατηρήθηκαν παρόμοια επίπεδα αίματος όταν συγκρίθηκαν οι συγκεντρώσεις πλάσματος σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν από του στόματος και ενδοφλέβια βουσουλφάνη σε δόσεις 1 mg/kg και 0,8 mg/kg αντίστοιχα. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση που διεξήχθη σε 102 ασθενείς έδειξε χαμηλή διακύμανση μεταξύ των ασθενών (CV=21%) και στον ίδιο ασθενή (CV=12%) κατά την έκθεση στη βουσουλφάνη.

Κατανομή

Ο τελικός όγκος κατανομής V_z κυμάνθηκε μεταξύ 0,62 και 0,85 l/kg.

Οι συγκεντρώσεις βουσουλφάνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι συγκρίσιμες με αυτές του πλάσματος παρόλο που αυτές είναι πιθανώς ανεπαρκείς για αντνεοπλασματική δράση.

Η αναστρέψιμη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 7%, ενώ η μη αναστρέψιμη σύνδεση κυρίως με τη λευκωματίνη ήταν περίπου 32%.

Βιομετασχηματισμός

Η βουσουλφάνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω σύζευξης με τη γλουταθειόνη (αυτόματα και μέσω της γλουταθειόνης S-τρανσφεράσης). Στη συνέχεια, η συζευγμένη γλουταθειόνη μεταβολίζεται περαιτέρω με οξείδωση στο ήπαρ. Κανένας από τους μεταβολίτες δε θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά είτε στην αποτελεσματικότητα ή στην τοξικότητα.

Αποβολή

Η συνολική κάθαρση στο πλάσμα κυμαίνεται από 2,25 - 2,74 ml/λεπτό/kg. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται από 2,8 έως 3,9 ώρες.

Περίπου το 30% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα σε 48 ώρες με 1% ως αμετάβλητη βουσουλφάνη. Η αποβολή μέσω των κοπράνων είναι αμελητέα. Η μη αναστρέψιμη σύνδεση με πρωτεΐνες ενδεχομένως εξηγεί τη μη πλήρη ανάκτηση. Η συμβολή των μεταβολιτών με μεγάλο χρόνο ημιζωής δεν αποκλείεται.

Γραμμικότητα

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση βουσουλφάνης έως 1 mg/kg, απεδείχθη η εκθετική αύξηση της βουσουλφάνης ανάλογα με την αύξηση της δοσολογίας.

Σε σύγκριση με το σχήμα που χορηγείται τέσσερις φορές ημερησίως, το σχήμα που χορηγείται μία

φορά ημερησίως χαρακτηρίζεται από υψηλότερη μέγιστη συγκέντρωση, απουσία συσσώρευσης φαρμάκου και μεγαλύτερη περίοδο εκκαθάρισης (χωρίς συγκέντρωση κυκλοφορούσας βουσουλφάνης) ανάμεσα σε διαδοχικές χορηγήσεις. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιτρέπει τη σύγκριση σειρών φαρμακοκινητικής που διεξήχθησαν είτε μέσα στην ίδια μελέτη ή μεταξύ μελετών και έδειξε αμετάβλητες παραμέτρους φαρμακοκινητικής που δεν εξαρτώνται από τη δόση, ανεξαρτήτως της δοσολογίας ή του δοσολογικού σχήματος. Φαίνεται ότι η συνιστώμενη δόση ενδοφλέβιας βουσουλφάνης που χορηγήθηκε είτε ως μεμονωμένη έγχυση (3,2 mg/kg) ή σε 4 ξεχωριστές εγχύσεις (0,8 mg/kg) παρήγε ισοδύναμη ημερήσια έκθεση στο πλάσμα με παρόμοια δια- και ενδοατομική ποικιλότητα. Ως αποτέλεσμα, ο έλεγχος του AUC της ενδοφλέβιας βουσουλφάνης εντός των θεραπευτικών παραθύρων δεν τροποποιείται και απεικονίστηκε παρόμοια στοχευμένη απόδοση μεταξύ των δύο σχημάτων.

Συσχέτιση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία για τη βουσουλφάνη, υπάρχει θεραπευτικό παράθυρο AUC μεταξύ 900 και 1500 $\mu\text{mol/L.λεπτό}$ ανά χορήγηση (ισοδύναμο με ημερήσια έκθεση μεταξύ 3600 και 6000 $\mu\text{mol/L.λεπτό}$). Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με ενδοφλέβια βουσουλφάνη χορηγούμενη ως 0,80 mg/kg τέσσερις φορές ημερησίως, το 90% των τιμών AUC των ασθενών ήταν κάτω του ανώτερου ορίου AUC (1500 $\mu\text{mol/L.λεπτό}$) και τουλάχιστον το 80% ήταν εντός του στοχευόμενου θεραπευτικού παράθυρου (900-1500 $\mu\text{mol/L.λεπτό}$). Παρόμοιο ποσοστό στόχευσης επιτεύχθηκε εντός της ημερήσιας έκθεσης των 3600 – 6000 $\mu\text{mol/L.λεπτό}$ μετά τη χορήγηση 3,2 mg/kg ενδοφλέβιας βουσουλφάνης μία φορά ημερησίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη διαθεσιμότητα της ενδοφλέβιας βουσουλφάνης δεν έχει αξιολογηθεί.

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη διαθεσιμότητα της ενδοφλέβιας βουσουλφάνης δεν έχει αξιολογηθεί.

Ωστόσο, ο κίνδυνος της ηπατικής τοξικότητας μπορεί να είναι αυξημένος σε αυτό τον πληθυσμό.

Από τα διαθέσιμα δεδομένα για την ενδοφλέβια βουσουλφάνη σε ασθενείς άνω των 60 ετών, δεν προκύπτει επίδραση της ηλικίας στην κάθαρση της βουσουλφάνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιά ηλικίας από < 6 μηνών έως 17 ετών, επαληθεύτηκε μία συνεχής ποικιλότητα της κάθαρσης που κυμαίνεται από 2,52 έως 3,97 ml/λεπτό/kg. Ο χρόνος ημίσειας ζωής κυμάνθηκε από 2,24 έως 2,5 ώρες.

Οι ποικιλότητες της έκθεσης στο πλάσμα στον οργανισμό των ασθενών καθώς και στον πληθυσμό των ασθενών, ήταν χαμηλότερες από 20% και 10% αντίστοιχα.

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού διεξήχθη σε έναν πληθυσμό 205 παιδιών κατάλληλα κατανομημένο ως προς το σωματικό βάρος (3,5 έως 62,5 kg), τα βιολογικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά των νόσων (κακοήθης και μη-κακοήθης), συνεπώς αντιπροσωπευτική της υψηλής ετερογένειας των παιδιών που υπόκεινται σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΜΑΠΚ). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι το σωματικό βάρος ήταν η κύρια συμμεταβλητή για να εξηγηθεί η φαρμακοκινητική ποικιλότητα της βουσουλφάνης σε παιδιά πέρα από την επιφάνεια σώματος ή την ηλικία.

Η συνιστώμενη δοσολογία για παιδιά, όπως περιγράφεται λεπτομερώς στην παράγραφο 4.2, επέτρεψε σε πάνω από 70% έως 90% των παιδιών ≥ 9 kg να επιτύχουν το θεραπευτικό παράθυρο (900-1500 $\mu\text{mol/L.λεπτό}$). Ωστόσο, υψηλότερη ποικιλότητα παρατηρήθηκε σε παιδιά < 9 kg, η οποία οδήγησε σε επίτευξη του θεραπευτικού παραθύρου (900-1500 $\mu\text{mol/L.λεπτό}$) από το 60% των παιδιών. Για το 40% των παιδιών < 9 kg εκτός στόχου, η AUC ήταν εξίσου κατανομημένη είτε κάτω είτε πάνω από τα στοχευόμενα όρια, δηλ. 20% για κάθε ένα < 900 και > 1500 $\mu\text{mol/L.λεπτό}$ μετά από 1mg/kg. Από αυτή την άποψη, για παιδιά < 9 kg, η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων βουσουλφάνης στο πλάσμα (παρακολούθηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων φαρμάκου) για προσαρμογή της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη στοχευόμενη απόδοση της βουσουλφάνης, ιδιαίτερα σε πάρα πολύ μικρά παιδιά και νεογνά.

Συσχέτιση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής:

Η επιτυχής ανάκαμψη μυελού που επιτεύχθηκε σε όλους τους ασθενείς κατά τις δοκιμές φάσης II υποδηλώνει την καταλληλότητα των στοχευμένων επιπέδων της περιοχής υπό την καμπύλη (AUC). Η εμφάνιση φλεβοαποφρακτικής νόσου δε συσχετίστηκε με την παρατεταμένη έκθεση. Συσχέτιση ΦΚ/ΦΔ παρατηρήθηκε μεταξύ της στοματίτιδας και της περιοχής υπό την καμπύλη (AUC) σε ασθενείς με αυτόλογη μεταμόσχευση καθώς και μεταξύ της αύξησης της χολερυθρίνης και της AUC κατά την ανάλυση που περιλάμβανε ασθενείς με αυτόλογη και αλλογενή μεταμόσχευση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η βουσουλφάνη είναι μεταλλαξιογόνος και κλαστογόνος ουσία. Η βουσουλφάνη προκάλεσε μεταλλάξεις στη *Salmonella typhimurium*, στη *Drosophila melanogaster* και στη βρώμη. Η βουσουλφάνη προκάλεσε χρωμοσωμιακές μεταβολές *in vitro* (σε κύτταρα τρωκτικών και ανθρώπου) και *in vivo* (τρωκτικά και άνθρωποι). Ποικιλία χρωμοσωμιακών αλλοιώσεων έχει παρατηρηθεί σε κύτταρα από ασθενείς που έλαβαν από του στόματος βουσουλφάνη.

Η βουσουλφάνη ανήκει σε μία κατηγορία ουσιών που με βάση τον μηχανισμό της δράσης τους είναι δυνητικά καρκινογόνος. Με βάση τα δεδομένα στον άνθρωπο, η βουσουλφάνη έχει ταξινομηθεί από την IARC ως καρκινογόνο για τον άνθρωπο. Ο Π.Ο.Υ. συμπέρανε ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στη βουσουλφάνη και του καρκίνου. Τα διαθέσιμα δεδομένα στα ζώα υποστηρίζουν την πιθανή καρκινογόνο δράση της βουσουλφάνης. Η ενδοφλέβια χορήγηση βουσουλφάνης σε επίμυες αυξάνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του θύμου αδένος και των ωοθηκών.

Η βουσουλφάνη είναι τερατογόνος σε αρουραίους, ποντικούς και κουνέλια. Οι δυσπλασίες και ανωμαλίες που προκαλεί περιλαμβάνουν σημαντικές μεταβολές του μυοσκελετικού συστήματος, αύξηση του σωματικού βάρους και του μεγέθους. Σε εγκύους αρουραίους η βουσουλφάνη προκαλεί στειρότητα τόσο στους αρσενικούς όσο και στους θηλυκούς απογόνους λόγω της απουσίας βλαστικών κυττάρων στους όρχεις και στις ωοθήκες. Η βουσουλφάνη έχει δείχθει ότι προκαλεί στειρότητα στα τρωκτικά. Η βουσουλφάνη προκαλεί εξασθένηση στα ωοκύτταρα των θηλυκών αρουραίων και στειρότητα στους άρρενες αρουραίους καθώς και στους κρικητούς.

Επαναλαμβανόμενες δόσεις DMA προκαλούν σημεία ηπατοτοξικότητας με πρώτη ένδειξη τις αυξήσεις των κλινικών ενζύμων στον ορό, ακολουθούμενη από ιστοπαθολογικές μεταβολές στα ηπατικά κύτταρα. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να προκαλέσουν νέκρωση του ήπατος και άπαξ υψηλή έκθεση στη DMA μπορεί να προκαλέσει καταστροφή του ήπατος.

Η DMA είναι τερατογόνος στους αρουραίους. Δόσεις των 400 mg/kg/ημέρα DMA χορηγούμενες κατά την οργανογένεση προκάλεσαν σημαντικές ανωμαλίες στην ανάπτυξη. Οι δυσπλασίες περιλαμβάνουν σοβαρές καρδιακές και/ή σημαντικές αγγειακές ανωμαλίες: κοινός αρτηριακός κορμός και απουσία αρτηριακού πόρου, στένωση αυλού αορτής του πνευμονικού στελέχους και των πνευμονικών αρτηριών, ενδοκοιλιακές ανωμαλίες της καρδιάς. Άλλες συχνές ανωμαλίες περιλαμβάνουν υπερωϊοσχιστία, ανα σάρκα και σκελετικές ανωμαλίες των σπονδύλων και των πλευρών. Η DMA μειώνει τη γονιμότητα στα αρσενικά και θηλυκά τρωκτικά. Άπαξ υποδόρια δόση 2,2 g/kg χορηγούμενη κατά την 4^η ημέρα της περιόδου κύησης διέκοψε την εγκυμοσύνη στο 100% των δοκιμών που έγιναν σε κρικητούς. Στους αρουραίους, ημερήσια δόση 450 mg/kg DMA χορηγούμενης στους αρουραίους επί εννέα ημέρες, προκάλεσε αδρανοποίηση της σπερματογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διμεθυλακεταμίδη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Λόγω ασυμβατότητας, μη χρησιμοποιείτε εξαρτήματα έγχυσης που περιέχουν πολυκαρβονικό με τη βουσσουλφάνη.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδια:

2 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα:

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μετά τη αραιώση σε γλυκόζη 5% ή χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα έχει αποδειχθεί για:

- 8 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) μετά την αραιώση, όταν φυλάσσεται στους $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- 12 ώρες μετά την αραιώση όταν φυλάσσεται στους 2°C - 8°C , ακολουθούμενες από 3 ώρες φύλαξης στους $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αραιώση. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις παραπάνω αναφερόμενες συνθήκες όταν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και άσηπτες συνθήκες.

Μην καταψύχετε το αραιωμένο διάλυμα..

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε το αραιωμένο διάλυμα.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml συμπυκνωμένου διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, σε διαυγή άχρωμα γυάλινα φιαλίδια (τύπου I) με ελαστικό πώμα με επικάλυψη τέφλον και αποσπώμενο επίπωμα αλουμινίου. Κάθε φιαλίδιο περιβάλλεται από συρρικνώμενη πλαστική μεμβράνη.

1 συσκευασία που περιέχει 8 φιαλίδια (8 κουτιά του 1 φιαλιδίου).

Μέγεθος συσκευασίας

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 8 φιαλίδια (8 κουτιά του ενός φιαλιδίου).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Παρασκευή του Busulfan Fresenius Kabi

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαδικασίες σωστού χειρισμού και απόρριψης αντικαρκινικών φαρμάκων.

Όλες οι διαδικασίες μεταφοράς απαιτούν αυστηρή τήρηση άσηπτων τεχνικών, κατά προτίμηση με

χρήση καλύμματος ασφάλειας κάθετης νηματικής ροής.

Όπως με άλλες κυτταροτοξικές ουσίες, πρέπει να δίνεται προσοχή στον χειρισμό και την παρασκευή του διαλύματος βουσουλφάνης:

- Συνιστάται η χρήση γαντιών και προστατευτικού ρουχισμού.
- Εάν το πυκνό διάλυμα ή το αραιωμένο διάλυμα βουσουλφάνης έλθει σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, πλύνετε τα αμέσως και πολύ καλά με νερό.

Υπολογισμός της ποσότητας του Busulfan Fresenius Kabi που πρόκειται να αραιωθεί και του διαλύτη

Το Busulfan Fresenius Kabi πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χρήση είτε με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.

Η ποσότητα του διαλύτη πρέπει να είναι 10 φορές ο όγκος του Busulfan Fresenius Kabi εξασφαλίζοντας ότι η τελική συγκέντρωση βουσουλφάνης παραμένει περίπου 0,5 mg/ml. Για παράδειγμα:

Η ποσότητα της βουσουλφάνης και του διαλύτη που πρόκειται να χορηγηθεί υπολογίζεται ως εξής: για έναν ασθενή με Y kg βάρος σώματος:

- Ποσότητα Busulfan Fresenius Kabi:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busulfan Fresenius Kabi προς διάλυση}$$

6 (mg/ml)

Y: σωματικό βάρος του ασθενή σε kg

Δ : δόση βουσουλφάνης (βλέπε παράγραφο 4.2)

- Ποσότητα διαλύτη:

$$(A \text{ ml Busulfan Fresenius Kabi}) \times (10) = B \text{ ml διαλύτη}$$

Για να ετοιμασθεί το τελικό διάλυμα για έγχυση προσθέστε (A) ml Busulfan Fresenius Kabi σε (B) ml διαλύτη (χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%).

Παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση

- Το Busulfan Fresenius Kabi πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης με τη χρήση στείρων τεχνικών μεταφοράς. Χρησιμοποιώντας μη πολυκαρβονική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα:
 - ο υπολογισμένος όγκος Busulfan Fresenius Kabi πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο.
 - το περιεχόμενο της σύριγγας πρέπει να μεταφερθεί σε ενδοφλέβιο σάκο (ή σύριγγα) που ήδη περιέχει την υπολογισμένη ποσότητα του διαλύτη που έχει επιλεγεί. Το Busulfan Fresenius Kabi πρέπει πάντα να προστίθεται στον διαλύτη, όχι ο διαλύτης στο Busulfan Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi δεν πρέπει να τοποθετηθεί σε ενδοφλέβιο σάκο που δεν περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.
- Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αναμειχθεί πολύ καλά αναστρέφοντας αρκετές φορές.

Μετά την αραιώση, 1 ml διαλύματος προς έγχυση περιέχει 0,5 mg βουσουλφάνης.

Η αραιωμένη βου σουλφάνη είναι ένα διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Οδηγίες χρήσης

Πριν και μετά από κάθε έγχυση, ξεπλύνετε τη γραμμή του εντός της φλεβός καθετήρα με περίπου 5 ml χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη (5%) ενέσιμο διάλυμα.

Το φαρμακευτικό προϊόν που απέμεινε στο σύστημα σωλήνων χορήγησης δεν πρέπει να ξεπλένεται, καθώς η ταχεία έγχυση της βου σουλφάνης δεν έχει δοκιμασθεί και δε συνιστάται.

Η συνολική δόση βου σουλφάνης που έχει συνταγογραφηθεί πρέπει να δοθεί μέσα σε δύο ή τρεις ώρες ανάλογα με το σχήμα προετοιμασίας.

Μικροί όγκοι μπορούν να χορηγηθούν πλέον των 2 ωρών χρησιμοποιώντας ηλεκτρικές σύριγγες. Σε αυτή τη περίπτωση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστήματα έγχυσης με ελάχιστο κενό χώρο (π.χ. 0,3-0,6 ml), ο οποίος πληρούται με διάλυμα του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από την έναρξη της κανονικής έγχυσης της βου σουλφάνης και μετά ξεπλένεται με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη (5%) ενέσιμο διάλυμα.

Η βου σουλφάνη δεν πρέπει να εγχέεται συγχρόνως με άλλο ενδοφλέβιο διάλυμα.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται εξαρτήματα έγχυσης που περιέχουν πολυκαρβονικό με τη βου σουλφάνη.

Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές διάλυμα χωρίς σωματίδια.

Η βου σουλφάνη είναι μόνο για μία χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά φάρμακα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/951/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Σεπτεμβρίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουνίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ** συσκευασία που περιέχει 8 φιαλίδια**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση βουσουλφάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml συμπυκνωμένου διαλύματος περιέχει 6 mg βουσουλφάνης και δίνει μετά την αραίωση 0,5 mg/ml βουσουλφάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Διμεθυλακεταμίδη και Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

8 φιαλίδια των 10 ml

60 mg ανά φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Ενδοφλέβια χορήγηση μετά την αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται εντός ψυγείου.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/951/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Αρ. παρτίδας:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ που περιέχει 1 φιαλίδιο****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση βουσουλφάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml συμπυκνωμένου διαλύματος περιέχει 6 mg βουσουλφάνης και δίνει μετά την αραίωση 0,5 mg/ml βουσουλφάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Διμεθυλακεταμίδη και Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο των 10 ml.

60 mg ανά φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Ενδοφλέβια χορήγηση μετά την αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται εντός ψυγείου

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/951/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Αρ. παρτίδας:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml στείρο συμπτυκνωμένο διάλυμα
βουσσουλφάνη
Ενδοφλέβια χορήγηση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Αρ. παρτίδας

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

60 mg/10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυτταροτοξικό

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml, συμποκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση βουσουλφάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

- 1 Τι είναι το Busulfan Fresenius Kabi και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Busulfan Fresenius Kabi
- 3 Πώς να χρησιμοποιήσετε το Busulfan Fresenius Kabi
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Busulfan Fresenius Kabi
- 6 Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Busulfan Fresenius Kabi και ποια είναι η χρήση του

Το φάρμακο αυτό περιέχει τη δραστική ουσία βουσουλφάνη που ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αλκυλιούντες παράγοντες. Το Busulfan Fresenius Kabi καταστρέφει τον μυελό των οστών πριν από τη μεταμόσχευση.

Το Busulfan Fresenius Kabi χρησιμοποιείται στους ενήλικες, νεογέννητα βρέφη, παιδιά και εφήβους, **ως αγωγή πριν από τη μεταμόσχευση.**

Στους ενήλικες το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την κυκλοφωσφαμίδη ή τη φλουδαραβίνη.

Στα νεογέννητα βρέφη, παιδιά και εφήβους το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την κυκλοφωσφαμίδη ή τη μελφαλάνη.

Θα λάβετε αυτή την αγωγή προετοιμασίας πριν τη λήψη μοσχεύματος μυελού των οστών ή αιματοποιητικών προγονικών κυττάρων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Busulfan Fresenius Kabi

Μη χρησιμοποιήσετε το Busulfan Fresenius Kabi:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βουσουλφάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6,
- σε περίπτωση που είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το φάρμακο αυτό είναι ένα ισχυρό κυτταροτοξικό φάρμακο που η δράση του προκαλεί πολύ μεγάλη μείωση των κυττάρων του αίματος. Στη συνιστώμενη δοσολογία, αυτό αποτελεί και το επιθυμητό αποτέλεσμα. Επομένως, θα πρέπει να υπάρχει προσεκτική ιατρική επίβλεψη.

Η χρήση του Busulfan Fresenius Kabi είναι πιθανόν να αυξήσει τον κίνδυνο να εμφανισθεί άλλη μία κακοήθεια στο μέλλον. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας:

- εάν έχετε πρόβλημα με το ήπαρ, τα νεφρά, την καρδιά ή τους πνεύμονες,
- εάν έχετε ιστορικό σπασμών,

- εάν παίρνετε αυτή τη περίοδο και άλλα φάρμακα.

Μπορεί να εμφανιστούν περιπτώσεις σχηματισμού θρόμβων αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT), με υψηλή δόση της θεραπείας σας σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Άλλα φάρμακα και το Busulfan Fresenius Kabi

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δε σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Το φάρμακο αυτό μπορεί να αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερη προσοχή θα λαμβάνεται εάν χρησιμοποιείτε ιτρακοναζόλη και μετρονιδαζόλη (χρησιμοποιείται σε διάφορους τύπους λοιμώξεων) ή κετοβεμιδόνη (χορηγείται στην αντιμετώπιση του πόνου) ή δεφερασιρόξη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση υπερβολικής ποσότητας σιδήρου από τον οργανισμό σας), διότι μπορεί να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συνιστάται προσοχή στη λήψη παρακεταμόλης 72 ώρες πριν ή κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Busulfan Fresenius Kabi.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ρωτήστε τον γιατρό σας πριν από τη λήψη θεραπείας με Busulfan Fresenius Kabi. Οι γυναίκες δεν πρέπει να μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Busulfan Fresenius Kabi και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Οι γυναίκες πρέπει να σταματήσουν να θηλάζουν πριν αρχίσουν τη θεραπεία τους με Busulfan Fresenius Kabi.

Θα πρέπει να λαμβάνεται επαρκής αντισυλληπτική προφύλαξη όταν κάποιος από το ζεύγος λαμβάνει Busulfan Fresenius Kabi.

Μετά την αγωγή με Busulfan Fresenius Kabi, μπορεί να μην είναι δυνατόν πλέον να μείνετε έγκυος (στεριότητα). Εάν ενδιαφέρεσθε να αποκτήσετε παιδιά, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν τη θεραπεία. Το φάρμακο αυτό μπορεί επίσης να προκαλέσει συμπτώματα εμμηνόπαυσης και σε προ-εφηβικά κορίτσια μπορεί να αναστείλει την εμφάνιση της εφηβείας.

Συνιστάται σε άνδρες υπό αγωγή με Busulfan Fresenius Kabi να μην τεκνοποιούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε τη Βουσουλφάνη

Δόση και χορήγηση:

Η δόση της βουσουλφάνης θα υπολογίζεται σύμφωνα με το σωματικό σας βάρος.

Στους ενήλικες:

Το Busulfan Fresenius Kabi σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη:

- Η συνιστώμενη δόση Busulfan Fresenius Kabi είναι 0,8 mg /kg
- Κάθε έγχυση θα διαρκεί 2 ώρες
- Η βουσουλφάνη θα χορηγείται κάθε 6 ώρες για 4 συνεχόμενες ημέρες πριν από τη μεταμόσχευση

Το Busulfan Fresenius Kabi σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη:

- Η συνιστώμενη δόση του Busulfan Fresenius Kabi είναι 3,2 mg/kg
- Κάθε έγχυση θα διαρκεί 3 ώρες
- Το Busulfan Fresenius Kabi θα χορηγείται μία φορά ημερησίως για 2 ή 3 συνεχόμενες ημέρες πριν από τη μεταμόσχευση

Στα νεογέννητα βρέφη, παιδιά και εφήβους (0 έως 17 ετών):

Η συνιστώμενη δόση Busulfan Fresenius Kabi σε συνδυασμό με κυκλοφosphαμίδη ή μελφαλάνη βασίζεται στο σωματικό σας βάρος και ποικίλει μεταξύ 0,8 και 1,2 mg/kg.

Φάρμακα πριν τη λήψη Busulfan Fresenius Kabi:

Πριν από τη λήψη του Busulfan Fresenius Kabi, θα πάρετε

- αντιεπιληπτικά φάρμακα για την πρόληψη σπασμών (φαινοytoΐνη ή βενζοδιαζεπίνες) και
- αντιεμετικά φάρμακα για την πρόληψη έμετου.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με βουσουλφάνη ή της διαδικασίας της μεταμόσχευσης μπορεί να περιλαμβάνουν μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων κυττάρων του αίματος (προσδοκώμενη δράση του φαρμάκου για να σας προετοιμάσει για τη μεταμόσχευση), λοίμωξη, ηπατικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της απόφραξης ηπατικής φλέβας, νόσο μοσχεύματος προς ξενιστή (το μόσχευμα επιτίθεται στον οργανισμό σας) και πνευμονικές επιπλοκές. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά τον αριθμό των αιματοκυττάρων καθώς και τα ένζυμα του ήπατος για την ανίχνευση και αντιμετώπιση αυτών των συμβάντων.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

Αίμα: μείωση των κυκλοφορούντων κυττάρων του αίματος (ερυθρών και λευκών) και των αιμοπεταλίων. **Λοιμώξεις.** **Νευρικό σύστημα:** αϋπνία, άγχος, ζάλη και κατάθλιψη. **Θρέψη:** απώλεια όρεξης, μειωμένο μαγνήσιο, ασβέστιο, κάλιο, φώσφορο, λευκοματίνη στο αίμα και αύξηση σακχάρου του αίματος. **Καρδιακό:** αύξηση της καρδιακής συχνότητας, αύξηση ή μείωση της αρτηριακής πίεσης, αγγειοδιαστολή (κατάσταση αυξημένης διαμέτρου των αιμοφόρων αγγείων) και θρόμβοι του αίματος. **Αναπνευστικό:** κομμένη αναπνοή, ρινικές εκκρίσεις (ρινίτιδα), έλκος του φάρυγγα, βήχας, λόξυγκας, αιμορραγία από τη μύτη, μη φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα. **Γαστρεντερικό:** ναυτία, φλεγμονή του βλεννογόνου του στόματος, έμετος, κοιλιακός πόνος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, καούρα, δυσφορία έδρας, υγρό στην κοιλιά. **Ήπαρ:** διόγκωση ήπατος, ίκτερος, αποκλεισμός ηπατικής φλέβας. **Δέρμα:** εξάνθημα, φαγούρα, απώλεια μαλλιών. **Μύες και οστά:** πόνος στην πλάτη, τους μύες και τις αρθρώσεις. **Νεφρά:** αύξηση αποβολής κρεατινίνης, δυσφορία κατά την ούρηση, μειωμένη αποβολή ούρων και αίμα στα ούρα. **Γενικά:** πυρετός, πονοκέφαλος, αδυναμία, ρίγη, πόνος, αλλεργική αντίδραση, οίδημα, γενικός πόνος ή φλεγμονή στην περιοχή της ένεσης, πόνος στο στήθος, φλεγμονή του βλεννογόνου. **Εξετάσεις:** αύξηση ηπατικών ενζύμων και αύξηση βάρους.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

Νευρικό σύστημα: σύγχυση, διαταραχές του νευρικού συστήματος. **Θρέψη:** χαμηλό νάτριο αίματος. **Καρδιακό:** αλλαγές και ανωμαλίες της καρδιακής συχνότητας, κατακράτηση υγρού ή φλεγμονή γύρω από την καρδιά, μείωση καρδιακής παροχής. **Αναπνευστικό:** αύξηση του ρυθμού αναπνοής, αναπνευστική ανεπάρκεια, κυψελιδικές αιμορραγίες, άσθμα, ατελεκτασία των μικρών περιοχών του πνεύμονα, υγρό γύρω από τους πνεύμονες. **Γαστρεντερικό:** φλεγμονή του βλεννογόνου του οισοφάγου, παράλυση του εντέρου, αιματέμεση. **Δέρμα:** διαταραχές χρώσης του δέρματος, ερυθρότητα δέρματος, απολέπιση δέρματος. **Νεφρά:** αύξηση ποσότητας αζωτούχων συστατικών στην κυκλοφορία του αίματος, μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική διαταραχή.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

Νευρικό σύστημα: παραλήρημα, νευρικότητα, ψευδαισθήσεις, διέγερση, μη φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία, εγκεφαλική αιμορραγία και σπασμοί. **Καρδιακό:** θρόμβωση μηριαίας

αρτηρίας, έκτακτοι καρδιακοί παλμοί, μείωση της καρδιακής συχνότητας, διαφυγή υγρών από τα τριχοειδή (μικρά αιμοφόρα αγγεία). **Αναπνευστικό:** μείωση της οξυγόνωσης του αίματος.
Γαστρεντερικό: αιμορραγία στο στομάχι και/ή στο έντερο.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Δυσλειτουργία γεννητικών αδένων.

Διαταραχές του φακού συμπεριλαμβανομένης της θολερότητας του φακού του ματιού (καταρράκτης) και της θαμπής όρασης (λέπτυνση του κερατοειδούς)

Συμπτώματα εμμηνόπαυσης και στειρότητα θήλεος.

Εγκεφαλικό απόστημα, Φλεγμονή του δέρματος, γενικευμένη λοίμωξη.

Ηπατικές διαταραχές.

Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση στο αίμα.

Αυξημένο ουρικό οξύ και αυξημένη ουρία στο αίμα.

Ατελής ανάπτυξη των δοντιών.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, για την Ελλάδα, μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585 και για την Κύπρο, μέσω των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

5. Πώς να φυλάσσεται το Busulfan Fresenius Kabi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ.

Μη ανοιγμένα φιαλίδια:

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Αραιωμένο διάλυμα:

Η χημική και φυσική σταθερότητα για χρήση μετά τη αραιώση σε γλυκόζη 5% ή χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα έχει αποδειχθεί για 8 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) μετά την αραιώση όταν φυλάσσεται στους 25°C ± 2°C ή 12 ώρες μετά την αραιώση όταν φυλάσσεται στους 2°C-8°C, ακολουθούμενες από 3 ώρες φύλαξης στους 25°C ± 2°C (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης). Μην καταψύχετε.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Busulfan Fresenius Kabi

- Η δραστική ουσία είναι η βουσουλφάνη. Ένα ml συμπυκνωμένου διαλύματος περιέχει 6 mg βουσουλφάνης (60 mg στο φιαλίδιο). Μετά την αραιώση: ένα ml διαλύματος περιέχει περίπου 0,5 mg βουσουλφάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι διμεθυλακεταμίδη και πολυαιθυλενογλυκόλη 400.

Εμφάνιση της βουσουλφάνης και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Busulfan Fresenius Kabi αυτό αποτελείται από ένα συμπυκνωμένο διάλυμα για έγχυση. Όταν αραιωθεί το Busulfan Fresenius Kabi είναι ένα διαυγές άχρωμο παχύρρευστο διάλυμα.

Το Busulfan περιέχεται σε άχρωμα γυάλινα φιαλίδια που κάθε ένα περιέχει 60 mg βουσουλφάνης. Κάθε φιαλίδιο περιβάλλεται από συρρικνώμενη πλαστική μεμβράνη.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 ml πυκνού σκευάσματος.

Μέγεθος συσκευασίας

1 συσκευασία που περιέχει 8 φιαλίδια (8 κουτιά του 1 φιαλιδίου).

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Γερμανία

Παρασκευαστής

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Γερμανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Βουσουλφάνη

Παρακαλούμε διαβάστε τις παρούσες οδηγίες πριν την παρασκευή και χορήγηση του Busulfan Fresenius Kabi.

1. ΕΜΦΑΝΙΣΗ

Το Busulfan Fresenius Kabi διατίθεται ως διαυγές άχρωμο πυκνό διάλυμα σε διαυγή γυάλινα φιαλίδια (τύπου I) των 10 ml. Το φάρμακο αυτό πρέπει να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση.

2. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΣΦΑΛΗ ΧΕΙΡΙΣΜΟ

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαδικασίες σωστού χειρισμού και απόρριψης αντικαρκινικών φαρμάκων.

Όλες οι διαδικασίες μεταφοράς απαιτούν αυστηρή τήρηση άσηπτων τεχνικών, κατά προτίμηση με χρήση καλύμματος ασφάλειας κάθετης νηματικής ροής.

Όπως και με άλλες κυτταροτοξικές ουσίες, πρέπει να δίνεται προσοχή στον χειρισμό και την

παρασκευή του διαλύματος βουσουλφάνης:

- Συνιστάται η χρήση γαντιών και προστατευτικού ρουχισμού.
- Εάν το πυκνό διάλυμα ή το αραιωμένο διάλυμα βουσουλφάνης έλθει σε επαφή με το δέρμα ή τις βλεννογόνους, πλύνετε τα αμέσως και πολύ καλά με νερό.

Υπολογισμός της ποσότητας του Busulfan Fresenius Kabi που πρόκειται να αραιωθεί και του διαλύτη

Το Busulfan Fresenius Kabi πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση είτε με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.

Η ποσότητα του διαλύτη πρέπει να είναι 10 φορές ο όγκος του πυκνού διαλύματος εξασφαλίζοντας ότι η τελική συγκέντρωση βουσουλφάνης παραμένει περίπου 0,5 mg/ml.

Η ποσότητα του πυκνού διαλύματος και του διαλύτη που πρόκειται να χορηγηθεί θα υπολογίζεται ως εξής:

για έναν ασθενή με Y kg βάρους σώματος:

- Ποσότητα Busulfan Fresenius Kabi:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busulfan Fresenius Kabi προς αραιώση}$$

6 (mg/ml)

Y: σωματικό βάρος του ασθενή σε kg

Δ: δόση βουσουλφάνης (βλέπε ΠΧΠ παράγραφο 4.2)

- Ποσότητα διαλύτη:

$$(A \text{ ml βουσουλφάνης}) \times (10) = B \text{ ml διαλύτη}$$

Για να ετοιμασθεί το τελικό διάλυμα για έγχυση, προσθέστε (A) ml βουσουλφάνης σε (B) ml διαλύτη (χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%).

Παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση

Το Busulfan Fresenius Kabi πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, με τη χρήση στείρων τεχνικών μεταφοράς.

- Χρησιμοποιώντας μη πολυκαρβονική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα:
 - ο υπολογισμένος όγκος Busulfan Fresenius Kabi πρέπει να ληφθεί από το φιαλίδιο.
 - το περιεχόμενο της σύριγγας πρέπει να μεταφερθεί σε ενδοφλέβιο σάκο (ή σύριγγα) που ήδη περιέχει την υπολογισμένη ποσότητα του διαλύτη που έχει επιλεγεί. Το Busulfan Fresenius Kabi πρέπει πάντα να προστίθεται στον διαλύτη, όχι ο διαλύτης στο Busulfan Fresenius Kabi. Το Busulfan Fresenius Kabi δεν πρέπει να τοποθετηθεί σε ενδοφλέβιο σάκο που δεν περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.
- Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αναμειχθεί πολύ καλά αναστρέφοντας αρκετές φορές.

Μετά την αραιώση, 1 ml διαλύματος προς έγχυση περιέχει 0,5 mg βουσουλφάνης.

Η αραιωμένη βουσουλφάνη είναι ένα διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Οδηγίες χρήσης

Πριν και μετά από κάθε έγχυση, ξεπλύνετε τη γραμμή του εντός της φλεβός καθετήρα με περίπου 5 ml χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη (5%) ενέσιμο διάλυμα.

Το φαρμακευτικό προϊόν που απέμεινε στο σύστημα σωλήνων χορήγησης δεν πρέπει να ξεπλένεται, καθώς η ταχεία έγχυση της βουσουλφάνης δεν έχει δοκιμασθεί και δε συνιστάται.

Η συνολική δόση βουσουλφάνης που έχει συνταγογραφηθεί πρέπει να δοθεί μέσα σε δύο ή τρεις ώρες, ανάλογα με το σχήμα προετοιμασίας.

Μικροί όγκοι μπορούν να χορηγηθούν πλέον των 2 ωρών χρησιμοποιώντας ηλεκτρικές σύριγγες. Σε αυτή τη περίπτωση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστήματα έγχυσης με ελάχιστο κενό χώρο (π.χ. 0,3-0,6 ml), ο οποίος πληρούται με διάλυμα του φαρμάκου πριν την έναρξη της κανονικής έγχυσης βουσουλφάνης και μετά ξεπλένεται με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη (5%) ενέσιμο διάλυμα.

Η βουσουλφάνη δεν πρέπει να εγχέεται συγχρόνως με άλλο ενδοφλέβιο διάλυμα.

Λόγω ασυμβατότητας, μη χρησιμοποιείτε εξαρτήματα έγχυσης που περιέχουν πολυκαρβονικό με τη βουσουλφάνη.

Για μία χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές διάλυμα ελεύθερο σωματιδίων.

Συνθήκες φύλαξης

Μη ανοιγμένα φιαλίδια:

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Αραιωμένο διάλυμα:

Η χημική και φυσική σταθερότητα για χρήση μετά τη αραιώση σε γλυκόζη 5% ή χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα έχει αποδειχθεί για 8 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) μετά την αραιώση όταν φυλάσσεται στους 25°C ± 2°C ή 12 ώρες μετά την αραιώση όταν φυλάσσεται στους 2°C-8°C, ακολουθούμενες από 3 ώρες φύλαξης στους 25°C ± 2°C (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος αραιώσης αποκλείει το κίνδυνο μικροβιολογικής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

3. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά φάρμακα.