

Nebereģistrēotas vaisiņis preparātas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Busilvex 6 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml koncentrato yra 6 mg busulfano (60 mg/10 ml).

Po praskiedimo: 1 ml tirpalo yra 0,5 mg busulfano.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Gydymas Busilvex, po to skiriant ciklofosamidą (BuCy2), taikomas palaikomajam gydymui prieš įprastą hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją suaugusiems pacientams, jeigu šis vaistų derinys yra laikomas geriausia pasirinkimo priemone.

Gydymas Busilvex, prieš tai skiriant fludarabiną (FB), taikomas palaikomajam gydymui prieš homeopoetinių ląstelių transplantaciją suaugusiems pacientams, kuriems galėtų būti taikomas mažesnio intensyvumo paruošimo režimas.

Gydymas Busilvex, po to skiriant ciklofosamidą (BuCy4) ar melfalaną (BuMeL), taikomas palaikomajam gydymui prieš įprastą hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Busilvex turi skirti gydytojas, turintis patirties skirti palaikomąjį gydymą prieš hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją.

BUSILVEX skiriamas prieš hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją (HKLT).

Dozavimas

Busilvex skiriamas kartu su ciklofosamidu arba melfalanu

Suaugusiems pacientams

Rekomenduojama busulfano dozė ir vartojimo schema yra:

0,8 mg /kg kūno svorio (KS) busulfano, lašinamo dviejų valandų trukmės infuzija kas 6 valandas keturias dienas iš eilės iki 16 dozių.

- po ciklofosamido 60 mg/kg per parą daugiau kaip 2 dienas, pradėto skirti bent jau per 24 valandas po 16-tos Busilvex dozės (žr. 4.5 skyrių).

Vaikų populiacija (nuo 0 iki 17 metų)

Rekomenduojama Busilvex dozė:

<u>Esamas kūno svoris (kg)</u>	<u>Busilvex dozė (mg/kg)</u>
< 9	1,0
9 iki < 16	1,2
16 iki 23	1,1
> 23 iki 34	0,95
> 34	0,8

Po to skiriamas:

- 4 ciklų kursas ciklofosfamido 50 mg/kg kūno svorio (BuCy4) arba
 - vienkartinis 140 mg/m² melfalano skyrimas (BuMel)
- pradėto skirti bent jau per 24 valandas po 16-tos Busilvex dozės (žr. 4.5 skyrių).

Busilvex yra lašinamas kaip dviejų valandų trukmės infuzija kas 6 valandas keturias dienas iš eilės. Viso skiriama 16 busulfano dozių prieš skiriant ciklofosfamido ar melfalano ir prieš atliekant hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją.

Vyresnio amžiaus pacientai

Vyresni nei 50 metų amžiaus pacientai (n= 23) buvo sėkmingai gydyti Busilvex nekoreguojant dozės. Tačiau nėra pakankamai informacijos apie Busilvax vartojimo saugumą vyresniems nei 60 metų amžiaus pacientams. Vyresnio amžiaus pacientams turėtų būti skiriama tokia pati dozė (žr. 5.2 skyrių) kaip ir suaugusiems (< 50 metų amžiaus).

Busilvex skyrimas su fludarabinu

Suaugusiems pacientams

Rekomenduojama dozė ir dozavimo režimas:

- fludarabinas skiriamas vienos valandos trukmės infuzija kasdien 5 dienas iš eilės po 30 mg/m² arba 4 dienas iš eilės po 40 mg/m².
- Busilvex skiriamas vienos trijų valandų trukmės infuzija iškart po fludarabino infuzijos 2 arba 3 dienas iš eilės.

Vaikų populiacija (nuo 0 iki 17 metų)

Fludarabino saugumas ir veiksmingumas vaikų populiacijai dar neištirti.

Vyresnio amžiaus pacientai

Fludarabino skyrimo vyresnio amžiaus pacientams režimas specialiai netirtas. Tačiau publikacijose, kuriose rašoma apie paruošimo skiriant fludarabino režimą, teigiama, kad daugiau kaip 500 pacientų nuo 55 metų amžiaus veiksmingumo rodikliai buvo panašūs kaip jaunesnių pacientų. Manoma, kad dozės koreguoti nereikia.

Nutukę pacientai

Suaugusiems

Nutukusiems pacientams dozė yra apskaičiuojama remiantis pakoreguota idealaus kūno svorio formule.

Idealaus kūno svorio (IKS) apskaičiavimas:

IKS vyrams (kg)=50+0,91x(ūgis cm – 152);

IKS moterims (kg)=45+0,91x(ūgis cm – 152);

Pakoreguota idealaus kūno svorio formulė yra apskaičiuojama:

PIKS=IKS+0,5x(esamas kūno svoris – IKS)

Vaikų populiacija

Preparatas nerekomenduojamas nutukusiems vaikams ir paaugliams, kurių kūno masės indeksas kilogramais (kg)/ ūgio(m²) > 30kg/m², gydyti, kol nėra daugiau duomenų.

Pacientai, kurių sutrikusi inkstų funkcija

Tyrimų, kuriuose dalyvautų pacientai su sutrikusia inkstų funkcija, atlikta nebuvo, tačiau nors busulfanas yra su šlapimu išskiriamas vidutine apimtimi, tokiems pacientams dozės keisti nerekomenduojama.

Tačiau reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų funkcija

Busilvex, kaip ir busulfano poveikis ligoniams su sutrikusia kepenų funkcija tirtas nebuvo. Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių, ypač gydant pacientus, kurių kepenų funkcija yra stipriai sutrikusi (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Atsargumo priemonės, kurių reikia prieš ruošiant arba vartojant vaistinį preparatą

Prieš skiriant Busilvex reikia praskiesti. Po praskiedimo koncentracija turėtų būti maždaug 0,5 mg busulfano /ml tirpalo. Busilvex yra leidžiamas intravenine infuzija per kateterį į centrinę veną.

Busilvex negalima švirkšti greita intravenine, *bolus* ar periferine injekcija.

Nurodymai dėl vaistinio preparato skiedimo prieš vartojimą pateikiami 6.6 skyriuje.

Visiems pacientams premedikacijai turi būti skiriami prieštraukuliniai vaistai – kad būtų išvengta traukulių, galinčių ištikti vartojant busulfaną didelėmis dozėmis.

Rekomenduojama pradėti vartoti prieštraukulinius vaistus 12 valandų prieš skiriant Busilvex ir vartoti dar 24 valandas po paskutinės Busilvex dozės.

Suaugusiems pacientams ir vaikams klinikinių tyrimu metu kaip prieštraukulinis profilaktinis gydymas buvo skirtas arba fenitoinas, arba benzodiazepinai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Prieš leidžiant pirmą Busilvex dozę ir vėliau pagal fiksuotą schemą, remiantis esama patirtimi, turi būti skiriami vėmimą slopinantys vaistai.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai nurodytai 6.1 skyriuje. Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydant Busilvex rekomenduojamomis dozėmis pagal schemą visiems pacientams išsivysto ryškus kaulų čiulpų slopinimas. Gali išsivystyti sunki granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ar bet kuri minėtų būklių kombinacija. Gydymo metu ir kol bus pasiektas pasveikimas reikia dažnai kartoti pilną kraujo tyrimą, įskaitant leukocitų formulės ir trombocitų kiekio skaičiavimą.

Turėtų būti profilaktiškai ar empiriškai skiriami vaistai prieš infekcijas (bakterines, grybelines, virusines), kad būtų išvengta ar sustabdyta infekcija, kylanti neutropenijos laikotarpiu. Trombocitų ir eritrocitų perpylimas, o taip pat augimo faktorių, pavyzdžiui, granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (G-CSF), vartojimas turi būti taikomas, jeigu yra medicininių indikacijų.

Suaugusiems absoliutus neutrofilų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$ vidutiniškai 4 dienos po transplantacijos būna 100 % pacientų, ir atsistato praėjus vidutiniškai 10 ir 13 dienų po autologinės ar alogeninės transplantacijos atitinkamai (vidutinis neutropenijos laikas yra atitinkamai 6 ir 9 dienos).

Trombocitopenija ($< 25 \times 10^9/l$ arba trombocitų perpylimo poreikis) pasireiškia vidutiniškai 5-6 dieną 98% pacientų. Anemija (Hb $< 8,0$ g/dl) pasireiškia 69% pacientų.

Vaikams, absoliutus neutrofilų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$ vidutiniškai 100% pacientų būna po 3 dienų po transplantacijos ir trunka 5 arba 18,5 dienų atitinkamai po autologinės ar alogeninės transplantacijos. Vaikams, trombocitopenija ($< 25 \times 10^9/l$ arba jau reikalingas trombocitų perpylimas) būna 100% pacientų. Anemija (hemoglobinas $< 8,0$ g/dl) būna 100% pacientų.

Vaikams, kurie sveria mažiau nei 9 kg, gali būti imamas individualaus terapinio vaistinio preparato stebėjimo priklausomai nuo konkrečios situacijos, ypač gydant mažus vaikus ir naujagimius (žr. 5.2 skyrių).

Fankoni anemijos ląstelės turi padidėjusį jautrumą kryžmines jungtis sudarantiems preparatams. Yra ribotos klinikinės praktikos naudojant busulfaną kaip paruošimo režimo komponentą prieš kaulų hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją vaikams su Fankoni anemija. Todėl šiems pacientams Busilvex turi būti skiriamas labai atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Busilvex, taip pat ir busulfano poveikis pacientams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, tirtas nebuvo. Kadangi busulfanas yra daugiausia metabolizuojamas kepenyse, Busilvex reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, o ypač atsargiai, jei yra sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas. Gydant tokius pacientus, rekomenduojama reguliariai 28 dienas po transplantacijos stebėti serumo transaminazių, šarminės fosfatazės ir bilirubino kiekį kraujyje, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį kepenims.

Didžiausia komplikacija, galinti išsivystyti gydant Busilvex, yra kepenų venų okliuzija. Didesnė rizika yra pacientams, kuriems prieš tai buvo taikyta spindulinė terapija didesnės apimties ar lygi trims chemoterapijos ciklams, ar buvusi padidėjusi rizika prieš kaulų čiulpų kamieninių ląstelių transplantaciją (žr. 4.8 skyrių).

Atsargumo priemonių reikia laikytis, jeigu prieš (< nei prieš 72 valandas) ar kartu su Busilvex yra vartojamas paracetamolis, kadangi gali susilpnėti busulfano metabolizmas (žr. 4.5 skyrių).

Kaip nustatyta atliekant klinikinius tyrimus, nei vienam iš gydytų Busilvex pacientų neišsivystė širdies tamponada ar kitoks specifinis su Busilvex susijęs toksinis poveikis širdžiai. Tačiau gydomiems Busilvex pacientams reikia reguliariai sekti širdies funkciją (žr. 4.8 skyrių).

Ūmaus respiracinio distreso sindromo išsivystymas, su po to sekusiu kvėpavimo nepakankamumu, kuris buvo susijęs su intersticine plaučių fibroze buvo stebėtas Busilvex tyrimų metu vienam pacientui, kuris mirė. Tačiau nebuvo nustatyta tiksli šio sindromo išsivystymo priežastis. Be to, busulfanas gali sukelti toksinį poveikį plaučiams, kuris gali prisidėti prie kitų citotoksinių vaistų sukeltų efektų. Todėl reikia skirti dėmesį plaučių sistemai pacientams, kuriems prieš tai buvo atliekama plaučių arba tarpusienio srities spindulinė terapija (žr. 4.8 skyrių).

Gydant Busilvex reikia periodiškai sekti inkstų funkciją (žr. 4.8 skyrių).

Vartojant dideles busulfano dozes buvo stebėti traukuliai. Specialių atsargumo priemonių reikia laikytis skiriant Busilvex rekomenduojamomis dozėmis pacientams, kuriems yra buvę traukulių. Profilaktiškai reikia skirti antitankamus prieštraukulinius vaistus. Suaugusiųjų ir vaikų klinikiniuose tyrimuose duomenys apie Busilvex vartojimą yra gauti kaip prieštraukulinę profilaktiką kartu vartojant arba fenitoiną, arba benzodiazepinus. Šių prieštraukulinių vaistų poveikis busulfano farmakokinetikai buvo tirtas II fazės tyrime (žr. 4.5 skyrių).

Pacientui reikia paaiškinti apie padidėjusią antrinio piktybinio proceso riziką. Remiantis tyrimais su žmonėmis, pagal Tarptautinės vėžio tyrimų draugijos (IRRC) klasifikaciją, busulfanas pasižymi kancerogeniniu poveikiu žmogui. Pasaulinė sveikatos organizacija patvirtino, kad yra nustatytas priežastinis ryšys tarp busulfano vartojimo ir vėžio išsivystymo. Leukoze sergantiems pacientams, gydytiems busulfanu, išsivystė daug įvairių ląstelių anomalijų, kai kuriems pacientams išsivystė karcinoma. Manoma, kad busulfanas pasižymi leukemogeniniu poveikiu.

Vaisingumas

Busulfanas gali sutrikdyti vaisingumą. Todėl Busilvex gydomiems vyrams patariama 6 mėnesius po gydymo neapvaisinti moters ir kreiptis patarimo dėl spermos užšaldymo prieš gydymą, kadangi gydymas gali sukelti negrįžtamą nevaisingumą. Moterims iki menopauzės gydymas dažniausiai sukelia kiaušidžių slopinimą ir amenorėją su menopauzės simptomais. Gydant busulfanu paaugles mergaites, vėlavo dėl kiaušidžių nepakankamumo lytinė branda. Vyrams stebėta impotencija, nevaisingumas, azospermija ir sėklidžių atrofija. Tirpiklis dimetilacetamidas (DMA) taip pat gali trikdyti vaisingumą. DMA sumažina vaisingumą vyriškos ir moteriškos lyties graužikams (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Naudojant dideles dozes vaistų paruošiamojo gydymo režimui, kai busulfanas buvo skiriamas kartu su kitu paruošiamuoju gydymu, pasitaikė trombinės mikroangiopatijos atvejų po kraujodaros ląstelių transplantacijos (KLT), įskaitant mirtį lėmusius atvejus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Jokių specifinių klinikinių tyrimų, nustatančių vaistų tarpusavio sąveiką tarp intraveninio busulfano ir itrakonazolo arba metronidazolo atlikta nebuvo. Iš paskelbtų tyrimų suaugusiems žinoma, kad skiriant itrakonazolo pacientams, gydomiems didelėmis busulfano dozėmis, gali sumažėti busulfano klirensas. Taip pat buvo paskelbta duomenų apie atvejus, kai paskyrus metronidazolo padidėjo busulfano koncentracija plazmoje. Pacientus, kuriems tuo pačiu metu skiriamas busulfanas ir itrakonazolas arba metronidazolas, reikia atidžiai stebėti dėl busulfano toksinio poveikio pasireiškimo simptomų. Derinant busulfaną su flukonazolu (priešgrybeliniu preparatu) jokios sąveikos nepastebėta. Paskelbtų tyrimų suaugusiems duomenimis, ketobemidonas (analgetikas) gali būti susijęs su didele busulfano koncentracija kraujo plazmoje. Todėl skiriant šiuos du preparatus kartu, reikia laikytis atsargumo priemonių.

Suaugusiems taikant BuCy2 dozavimo režimą, pastebėta, kad laiko tarpas tarp paskutinės geriamosios busulfano dozės ir pirmosios ciklofosfamido dozės gali turėti įtakos toksinio poveikio išsivystymui. Mažesnis kepenų venų okliuzinės ligos (KVOL) ir kito su dozavimo schema susijusio toksinio poveikio dažnis buvo stebėtas pacientams, kuriems laiko trukmė tarp paskutinės geriamo busulfano ir pirmosios ciklofosfamido dozės buvo daugiau kaip 24 valandos.

Busulfano ir fludarabino metabolizmo mechanizmai yra skirtingi. Paskelbtuose tyrimuose nebuvo pranešta apie intraveniniu būdu vartojamų busulfano ir fludarabino sąveiką gydant suaugusius pacientus fludarabino režimu.

Vaikų populiacijoje, taikant BuMel režimą, buvo pastebėta, kad melfalano skyrimas anksčiau kaip 24 valandas po paskutinės geriamosios busulfano dozės gali turėti įtakos toksinio poveikio atsiradimui.

Paracetamolis gali sumažinti glutatono kiekį kraujyje ir audiniuose, todėl vartojant vaistus kartu, gali sumažėti busulfano klirensas (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu, atliktų su intraveniniu busulfanu, arba fenitoinas, arba benzodiazepinai pacientams buvo skiriami traukulių profilaktikai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sisteminis fenitoino skyrimas pacientams, gydomiems didelėmis geriamo busulfano dozėmis padidino busulfano klirensą dėl glutatono-S-transferazės indukcijos. Tačiau nebuvo stebėta sąveikos, kai su didelėmis busulfano dozėmis traukulių profilaktikai buvo vartojami benzodiazepinai, pvz., diazepam, klonazepam arba lorazepam.

Busilvex tyrimų duomenimis, nėra įrodymų apie fenitoino indukcinį poveikį. Buvo atliktas II fazės klinikinis tyrimas siekiant įvertinti traukulių profilaktinio gydymo įtaką intraveninio busulfano farmakokinetikai. Šiame tyrime 24 suaugusieji, kaip prieštraukulinį gydymą, gavo klonazepamą (0,025-0,03 mg/kg/parą kaip nepertraukiamas infuzijas į veną) ir jų FK duomenys buvo palyginti su gydytųjų fenitoinu istoriniais duomenimis. Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė neparodė intraveninio busulfano klirenso skirtumo tarp gydymo fenitoinu ir klonazepamu, todėl, nepriklausomai nuo traukulių profilaktikos tipo, buvo gauta panaši busulfano koncentracija plazmoje.

Jokios vaistų tarpusavio sąveikos nestebėta, skiriant busulfaną su 5-HT₃ vėmimą slopinančiais vaistais (ondansetronu ar granisetronu).

Pastebėta, kad kartu vartojant busulfaną ir deferaziroksą, padidėjo busulfano ekspozicija. Sąveikos mechanizmas nėra iki galo išaiškintas. Pacientams, kurie yra gydomi ar neseniai buvo gydyti deferaziroksu, rekomenduojama reguliariai tikrinti busulfano koncentraciją plazmoje ir prireikus koreguoti busulfano dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kamieninių hemopoetinių ląstelių transplantacijos negalima atlikti nėščioms moterims, todėl Busilvex negalima vartoti nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (embriono ir vaisiaus žuvimą bei apsigimimus) (žr. 5.3 skyrių).

Duomenų apie busulfano ar dimetilacetamido vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Stebėti keli įgimtų apsigimimų atvejai vartojant mažas geriamojo busulfano dozes (poveikis nebūtinai priskiriamas veikliajai medžiagai). Vartojant trečią nėštumo trimestrą gali sulėtėti vaisiaus intrauterinis augimas.

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 6 mėnesius po jo.

Žindymas

Nežinoma, ar busulfanas ir dimetilacetamidas išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimo tumorogeninio busulfano poveikio, stebėto tyrimuose su žmonėmis ir gyvūnais, gydymo busulfanu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Busulfanas ir DMA gali pažeisti vyrų ir moterų vaisingumą. Todėl rekomenduojama gydymo metu ir 6 mėnesius jam pasibaigus vengti nėštumo. Taip pat rekomenduojama pasikonsultuoti dėl spermų užšaldymo prieš pradėnant gydymą, nes gydymas gali sukelti negrįžtamą nevaisingumą (žr. Skyrių 4.4).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Busilvex vartojimas kartu su ciklofosfamidu arba melfalanu

Suaugusiems

Informacija apie nepageidaujamus reiškinius yra gauta iš dviejų Busilvex klinikinių tyrimų (n=103). Sunkus toksinis poveikis kraujo, kepenų ir kvėpavimo sistemai gali pasireikšti kaip tikėtina paseka taikant palaikomąjį gydymą ir transplantacijos metu. Tai yra infekcija ir “transplantanto prieš šeimininką” liga (graft-versus-host disease), kurios nors ir nėra tiesiogiai susiję, tačiau yra pagrindinės mirštamumo ir mirtingumo priežastys, ypač alogeninės hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos atveju.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Kaulų čiulpų ir imuninės sistemos slopinimas yra laukiamas palaikomojo gydymo poveikis. Todėl visiems pacientams pasireiškia išreikšta citopenija: 96 % leukopenija, 94 % trombocitopenija, 88% anemija. Vidutiniškai neutropenija išsivystė per 4 dienas tiek autologinės, tiek alogeninės transplantacijos pacientams. Vidutinė neutropenijos trukmė buvo 6 ir 9 dienos atitinkamai autologinės ir alogeninės transplantacijos pacientams.

Imuninės sistemos sutrikimai

Ūmios “transplantanto prieš šeimininką” ligos atvejai buvo apibendrinti OMC-BUS-4 (alogeniame) tyrime (n=61). Iš vis-o 11 pacientų (18%) pasireiškė “transplantanto prieš šeimininką” liga. Pirmo-antro laipsnio liga pasireiškė 13% ligonių (8/61). Tuo tarpu trečio-ketvirto laipsnio liga pasireiškė 5% pacientų (3/61). Ūmi “transplantanto prieš šeimininką” liga buvo įvertinta kaip sunki 3 pacientams.

Lėtinė “transplantanto prieš šeimininką” liga buvo įvertinta kaip sunki arba mirties priežastis ir tapo mirties priežastimi 3 pacientams.

Infekcijos ir infestacijos

39% pacientų (40/103) pasireiškė vienas ar daugiau infekcijos epizodų, iš kurių 83% (33/40) buvo lengvo ar vidutinio sunkumo. Pneumonija buvo mirtina 1% pacientų (1/103) ir gyvybei grėsminga 3% pacientų. Kitos infekcijos buvo vertintos kaip sunkios 3% pacientų. Karščiavimas stebėtas 87% pacientų ir įvertintas kaip lengvas ir vidutinis 84%, ir sunkus 3% pacientų. 47% pacientų pasireiškė šaltkrėtis, kuris buvo lengvas ir vidutinis 46% ir sunkus 1% pacientų.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

15% sunkių nepageidaujamų reiškinių sudarė toksinis poveikis kepenims. Kepenų venų okliuzinė liga (KVOL) yra galima palaikomojo gydymo po transplantacijos komplikacija. KVOL išsivystė 6 iš 103 pacientų (6%). KVOL pasireiškė: 8,2% (5/61) alogeninių pacientų (mirtinas 2 pacientams) ir 2,5% (1/42) autologinių pacientų. Taip pat buvo stebėtas padidėjęs bilirubino (n=3) ir AsT (n=1) kiekis. Du iš 4 jau minėtų pacientų su sunkiu toksiniu kepenų pažeidimu buvo tarp pacientų, kuriems diagnozuota KVOL.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Busilvex tyrimų metu vienam pacientui pasireiškė mirtinas ūmaus respiracinio distreso sindromas su vėliau išsivysčiusiu kvėpavimo nepakankamumu, susijusiu su intersticine plaučių fibroze.

Vaikų populiacija

Informacija apie nepageidaujamus reiškinius yra gauta atlikus klinikinį tyrimą vaikams (n=55). Sunkus toksinis poveikis kepenų ir kvėpavimo sistemai gali pasireikšti kaip tikėtina paseka taikant palaikomąjį gydymą ir transplantacijos metodą.

Imuninės sistemos sutrikimai

Ūmios “transplantanto prieš šeimininką” ligos atvejai buvo apibendrinti tiriant alogeninius pacientus (n=28). 14 pacientų (50%) pasireiškė “transplantanto prieš šeimininką” liga. Pirmo- antro laipsnio liga pasireiškė 46,4% (13/28), trečio-ketvirto laipsnio liga pasireiškė 3,6% (1/28). Lėtinė “transplantanto prieš šeimininką” liga buvo įvertinta tik tuo atveju, jeigu ši liga tapo mirties priežastimi: vienas pacientas mirė po 13 mėnesių po transplantacijos.

Infekcijos ir infestacijos

Infekcijos (aprašyta ar neaprašyta febrilinė neutropenija) buvo stebėta 89% pacientų (49/55). Lengvas/vidutinis karščiavimas stebėtas 76% pacientų.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

3 laipsnio transaminazių padidėjimas stebėtas 24% pacientų. Kepenų venų okliuzinė liga (KVOL) stebėta 15% (4/27) ir 7% (2/28) atitinkamai autologinės ir alogeninės transplantacijų atveju. KVOL visais atvejais nebuvo stipriai išreikšta nei letalinė ir visais atvejais buvo panaikinta.

Busilvex skyrimas kartu su fludarabinu

Sutaugusiems pacientams

Busilvex ir fludarabino saugumo duomenų santrauka buvo sudaryta remiantis nepageidaujamomis reakcijomis, apie kurias pranešta mažesnio intensyvumo paruošimo režimo klinikinių tyrimų skelbiamais duomenimis. Atliekant šiuos tyrimus 1574 pacientams fludarabinas buvo skiriamas mažesnio intensyvumo paruošimo režimu prieš atliekant hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją.

Mielosupresija ir imunosupresija buvo pageidaujamas terapinis paruošiamojo režimo poveikis, todėl nebuvo laikomos nepageidajamu.

Infekcijos ir infestacijos:

Infekcinių susirgimų pasireiškimas arba oportunistinių infekcijų sukėlėjų reaktyvacija daugiausia atspindi paciento, kuriam skiriamas paruošiamasis režimas, imuninę būseną.

Dažniausia su infekcija susijusi nepageidaujama reakcija buvo Citomegalo viruso (CMV) reaktyvacija (intervalas: 30,7–80,0 %), Epšteino-Baro viruso (EBV) reaktyvacija (intervalas: 2,3–61 %), bakterinės infekcijos (intervalas: 32,0–38,9 %) ir virusinės infekcijos (intervalas: 1,3–17,2 %).

Virškinimo trakto sutrikimai:

Didžiausias pykinimo ir vėmimo dažnis buvo 59,1 %, didžiausias stomatito dažnis buvo 11 %.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:

Užsiminta, kad paruošimo režimai, per kuriuos skiriama fludarabino, dėl fludarabino imunosupresinio poveikio siejami su didesniu oportunistinių infekcijų po transplantacijos dažniu. Vėlyvasis hemoraginis cistitas, pasireiškiantis 2 savaitės po transplantacijos, greičiausiai susijęs su virusinėmis infekcijomis / reaktyvacija. Buvo pranešta apie intervalu 16–18,1 % pasireiškusių hemoraginį cistitą, įskaitant virusinės infekcijos sukeltą hemoraginį cistitą.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:

Buvo pranešta apie venų okliuzinę ligą, pasireiškusių intervalu 3,9–15,4 %.

Su gydymu susijusio mirštamumo ir ne recidyvų sukkelto mirštamumo atvejais, apie kuriuos pranešta iki 100 dienos po transplantacijos, taip pat buvo tirti atliekant paskelbtų tyrimų duomenų peržiūrą. Šie atvejai buvo priskiriami prie atvejų, galėjusių įvykti dėl aplinkybių, priklausomų nuo antrinių šalutinių reiškinių, pasireiškusių po hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos, ir nebuvo laikomi susijusiais su esamų hematologinių piktybinių ligų atkryčiu ar progresavimu.

Dažniausi su gydymu susijusio ir ne recidyvų sukkelto mirštamumo nepageidaujami reiškiniai buvo infekcija / sepsis, persodinto audinio atmetimo reakcija, plaučių sutrikimai ir organų funkcijų sutrikimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Nepageidaujamos reakcijos suaugusiems ir vaikams, praneštos dažniau nei pavieniais atvejais, pagal organų sistemų klases ir dažnį, yra išvardintos žemiau. Kiekvienoje dažnumo grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis yra apibūdinamas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) arba nežinomas (negalima nustatyti iš turimų duomenų).

Busilvex skyrimas kartu su ciklofosfamidu arba melfalanu

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusias tiek suaugusiems, tiek vaikams, apie kurias pranešta dažniau nei pavieniais atvejais, nurodytos toliau pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Kiekvieno dažnio grupėje nurodytu nepageidaujami reiškiniai išvaryti mažėjančia tvarka pagal sunkumą.

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Rinitas Faringitas			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija Trombocitopenija Febrilinė neutropenija Anemija Pancitopenija			
Imuninės sistemos sutrikimai	Alerginė reakcija			
Endokrininiai sutrikimai				Hipogonadizmas **

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija Hiperglikemija Hipokalcemija Hipokalemija Hipomagnemija Hipofosfatemija	Hiponatremija		
Psichikos sutrikimai	Nerimas Depresija Nemiga	Dezorientacija	Delyras Nervingumas Haliucinacijos Susijaudinimas	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas Galvos svaigimas		Traukuliai Encefalopatija Kraujavimas į smegenis	
Regos sutrikimai				Katarakta Ragenos plonėjimas Lęšiuko sutrikimai ***
Širdies sutrikimai	Tachikardija	Aritmija Prieširdžių virpėjimas Širdies padidėjimas Skysčio susikaupimas perikardo ertmėje Perikarditas	Skilvelinės ekstrasistolės Bradikardija	
Kraujagyslių sistemos sutrikimai	Hipertenzija Hipotenzija Trombozė Vazodiliatacija		Šlaunies arterijos trombozė Kapiliarų pralaidumo sindromas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys Kraujavimas iš nosies Kosulys Žagsulys	Hiperventiliacija Kvėpavimo nepakankamumas Kraujavimas alveolėse Aštma Atelektazės Skysčio susikaupimas pleuros ertmėje	Hipoksija	Intersticinė plaučių liga**
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas Viduriavimas Pilvo skausmas Pykinimas Vėmimas Dispepsija	Vėmimas krauju Žarnyno nepraeinamumas Stemplės uždegimas	Kraujavimas iš virškinimo trakto	Danties hipoplazija**

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Nežinomas
	Ascitas Vidurių užkietėjimas Diskomfortas išangės srityje			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Hepatomegalija Gelta	Kepenų venų okliuzinė liga*		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas Niežulys Išplikimai	Odos šerpetojimas Eritema Pigmentacijos sutrikimai		
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija Nugaros skausmas Artralgija			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dizurija Oligurija	Hematurija Vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumas		
Reprodukcinės sistemos ir krūtų sutrikimai				Priešlaikinė menopauzė Kiaušidžių sutrikimas**
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija Šaltkrėtis Karščiavimas Krūtinės skausmas Edema Bendra edema Skausmas Skausmas ar uždegimas injekcijos vietoje Mukozitas			
Pakitimai tyrimų rezultatuose	Padidėjęs transaminazių kiekis Padidėjęs bilirubino kiekis Padidėjęs gama-gliutamintransferazės kiekis Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis Svorio padidėjimas Pakitę kvėpavimo garsai Padidėjęs kreatinino kiekis	Šlapalo azoto kiekio padidėjimas kraujyje Sumažėjusi išmetimo frakcija		

* Kepenų venų okliuzinė liga dažniau pasitaiko vaikų populiacijoje.

** Nurodo į venavartojamo busulfano poregistracinis stebėjimas.

*** Nurodo geriamojo busulfano poregistracinis stebėjimas.

Busilvex skyrimas kartu su fludarabinu

Kiekviena nepageidaujamos reakcija, nurodyta tolesnėje lentelėje, apibrėžta pagal didžiausią mažesnio intensyvumo paruošimo režimo klinikinių tyrimų, kuriuose buvo aiškiai nurodoma, kad pacientams skiriama fludarabimo, skelbiamuose duomenyse nurodytą atvejų skaičių, neatsižvelgiant į bulsufano skyrimo grafiką ar vertinamąsias baigtis. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniau nei pavieniais atvejais, nurodytos toliau pagal organų sistemų klasę ir dažnį.

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Infekcijos ir infestacijos	Virusinė infekcija CMV reaktyvacija EBV reaktyvacija Bakterinė infekcija	Invazinė grybelinė infekcija Plaučių infekcija	Smegenų abscesas Celiulitas Sepsis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Febrilinė neutropenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoalbuminemija Elektrolitų pusiausvyros sutrikimai Hiperhlikemija		Anoreksija
Psichikos sutrikimai			Susijaudinimas Sumišimas Haliucinacijos
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas Nervų sistemos sutrikimai (neklasifikuojama kitur)	Kraujo išsiliejimas į smegenis Encefalopatija
Širdies sutrikimai			Prieširdžių virpėjimas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kraujavimas iš plaučių	Kvėpavimo nepakankamumas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Vėmimas Viduriavimas Stomatitas		Kraujavimas iš virškinimo trakto Danties hipoplazija*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Venų okliuzinė kepenų liga		Gelta Kepenų sutrikimai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Bėrimas	

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Hemoraginis cistitas**	Inkstų sutrikimas	Oligurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Mukozitas		Astenija Edema Skausmas
Tyrimai	Padidėjęs transaminazių lygis Padidėjęs bilirubino lygis Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas	Padidėjęs kreatinino lygis	Padidėjusi laktadehidrogenazės koncentracija kraujyje Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje Padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje Padidėjęs gama-glutamilttransferazės lygis Padidėjęs svoris

* Pranešta vykdant poregistracinį stebėjimą

** Įskaitant virusinės infekcijos sukeltą hemoraginį cistitą

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pagrindinis toksinis vaisto poveikis yra išreikštas kaulų čiulpų užslopinimas ir pancitopenija, tačiau gali būti paveikti centrinė nervų sistema, kepenys, plaučiai ir virškinimo traktas.

Nėra kito žinomo Busilvex antidoto, tik kamieninių hemopoetinių ląstelių transplantacija. Jeigu negalima atlikti kamieninių hemopoetinių ląstelių transplantacijos, rekomenduojamos Busilvex dozės reikš busulfano perdozavimą. Reikia kruopščiai stebėti kraujodaros sistemos būklę ir, jeigu reikia, imtis intensyvių palaikomųjų priemonių.

Kadangi dviejų pranešimų duomenimis busulfanas gali būti pašalinamas taikant dializę, perdozavus reikia spręsti apie dializės reikalingumą. Kadangi busulfanas yra metabolizuojamas vykstant konjugacijai su glutationu, perdozavimo atveju galima skirti glutationą.

Reikia atsiminti, kad perdozavus Busilvex taip pat bus didesnis ir dimetilacetamido suvartojimas. Žmogui pagrindinis toksinis poveikis yra poveikis kepenims ir centrinei nervų sistemai (CNS). CNS pokyčiai yra vieni iš sunkiausių šalutinių reiškinių. Perdozavus dimetilacetamido nėra žinoma jokio specifinio antidoto. Perdozavimo atveju taikomos bendros palaikomosios priemonės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – alkilsulfonatai, ATC kodas – L01AB01.

Veikimo mechanizmas

Busulfanas yra stipriai veikiantis citotoksinis ir dvigubu veikimu pasižymintis alkilintis vaistas. Vandeningoje terpėje metanesulfonato grupės sudaro anglies jonus, kurie gali alkilinti DNR. Manoma, kad tai yra svarbus biologinis citotoksinio poveikio mechanizmas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Busilvex vartojimas kartu su ciklofosfamidu

Suaugusiems pacientams

Duomenys apie Busilvex vartojimo kartu su ciklofosfamidu BuCy2 dozavimo režimu saugumą ir veiksmingumą prieš įprastinę ir/arba autologinę kamieninių hemopoetinių ląstelių transplantaciją gauti iš dviejų klinikinių tyrimų – OMC-BUS-4 ir OMC-BUS-3.

Du prospektiniai, nerandomizuoti, atviri, nekontroliuojami antros fazės tyrimai buvo atlikti su hematologinėmis ligomis sergančiais pacientais, daugumai kurių liga buvo pažengusi.

Ligos: ūmi leukozė po pirmosios remisijos, pirmasis ar tolimesni recidyvai, pirmoji remisija (didelė rizika) arba nesėkminga indukcija; lėtinė mielogeninė leukozė lėtinės ar pažengusios stadijos; pirminė rezistentiška Hodžkinso liga ar ne-Hodžkinso limfoma, ar rezistentiškas jų recidyvas; mielodisplastinis sindromas.

Pacientams buvo skiriama po 0,8 mg/kg busulfano infuzijos būdu kas 6 valandas, iš viso 16 dozių, o vėliau po 60 mg/kg kartą per dieną ciklofosfamido dvi dienas (BuCy2 dozavimo režimas). Pagrindiniai veiksmingumo parametrai šių tyrimų metu buvo kaulų čiulpų užslopinimas, transplantanto prigijimas, recidyvai ir išgyvenamumas. Abiejuose tyrimuose visiems pacientams buvo skirta 16/16 dozių Busilvex. Nei vienam pacientui nebuvo nutrauktas gydymas dėl Busilvex sukeltų nepageidaujamų reakcijų.

Visiems pacientams pasireiškė išreikštas kaulų čiulpų slopinimas. Didesnis nei $0,5 \times 10^9$ /l absoliutaus neutrofilų skaičiaus laikas buvo 13 dienų (9-29 dienos) pacientams po alogeninės transplantacijos (OMC-BUS-4) ir 10 dienų (8-19 dienų) pacientams po autologinės transplantacijos (OMC-BUS-3). Visiems vertinamiems pacientams transplantuota. Nėra nei pirminio, nei antrinio transplantato atmetimo. Bendras mirštamumas ir ne recidyvų sukeltas mirštamumas daugiau nei 100 dienų po transplantacijos buvo 13% (8/61) ir 10% (6/61) pacientams po alogeninės transplantacijos atitinkamai. Tuo pačiu laikotarpiu pacientų po autologinės transplantacijos mirčių nebuvo.

Vaikų populiacija

Duomenys apie Busilvex vartojimo kartu su ciklofosfamidu (BuCy4 dozavimo režimo) ar su melfalanu (BuMel dozavimo režimo) saugumą ir veiksmingumą prieš įprastinę alogeninę ir/arba autologinę kamieninių hemopoetinių ląstelių transplantaciją gauti iš klinikinio tyrimo F60002 IN 101 G0.

Pacientams skirta dozė paminėta skyriuje 4,2

Visiems pacientams pasireiškė išreikštas kaulų čiulpų slopinimas. Didesnio nei $0,5 \times 10^9$ /l absoliutaus neutrofilų skaičiaus atsistatymo laikas buvo 21 diena (12-47 dienos) pacientams po alogeninės transplantacijos ir 11 dienų (10-15 dienų) pacientams po autologinės transplantacijos. Visiems vaikams transplantuota. Nėra nei pirminio, nei antrinio transplantato atmetimo. 93% pacientų po alogeninės transplantacijos stebėtas pilnas chimerizmas. Nebuvo nei vieno mirties atvejo dėl gydymo režimo per pirmas 100 dienų po transplantacijos ir iki vienerių metų po transplantacijos.

Busilvex skyrimas kartu su fludarabinu

Suaugusiems pacientams

Busilvex, skiriamas kartu su fludarabinu, prieš alogeninę hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją saugumo ir veiksmingumo informacija gauta remiantis 7 paskelbtų tyrimų duomenimis. Šiuose tyrimuose dalyvavo 731 pacientas, sergantis mieloidinėmis ir limfoidinėmis piktybinėmis ligomis. Šiems pacientams vieną kartą per dieną (vietoje keturių dozių per dieną) buvo skiriama į veną infuzuojamo busulfano.

Pacientams buvo paskirtas pritaikymo režimas, kai skiriama fludarabino skyrimu ir iškart po jo vykstančia viena 3,2 mg/kg busulfano doze per dieną 2 arba 3 dienas iš eilės. Vienam pacientui iš viso buvo skirta 6,4–9,6 mg/kg busulfano.

Busulfaną vartojant kartu su fludarabinu pritaikymo režimo intensyvumo koreguotas kaulų čiulpų slopinimas buvo pakankamas dėl busulfano infuzijos dienų skaičiaus skirtumo. Atliekant daugumą tyrimų buvo pranešta apie greitą ir visišką prigijimą 80–100 % pacientų. Daugelyje publikacijų pranešta apie visišką donoro chimerizmą po 30 dienos, pasireiškusi 90–100 % pacientų. Ilgalaikiai rezultatai patvirtino, kad veiksmingumas buvo išlaikytas be netikėto poveikio.

Tapo prieinami neseniai baigto perspektyvinio daugiacentrio 2 fazės tyrimo, kuriame dalyvavo 80 pacientų, kurių amžius 18–65 metai, sergančių įvairiomis hematologinėmis piktybinėmis ligomis, duomenys. Pacientams buvo atlikta alogeninė hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija, prieš tai buvo taikomas busulfano ir fludarabino mažesnio intensyvumo pritaikymo režimas (Busilvex skirtas 3 dienas). Per šį tyrimą visiems pacientams, išskyrus vieną, po alogeninės hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos transplantantas prigijo per 15 dienų (mediana, intervalas: 10–23 dienos). Bendras neutrofilų kiekio atsikūrimo atvejų skaičius 28 dieną buvo 98,8 % (95 % PI, 85,7–99,9 %). Trombocitai prigijo per 9 dienas (mediana, intervalas: 1–16 dienų) po alogeninės hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos.

2 metų BI dažnis buvo 61,9 % (95 % PI, 51,1–72,7 %). Praėjus 2 metams bendras ne recidyvų sukkelto mirštamumo dažnis buvo 11,3 % (95 % PI, 5,5–19,3 %), o atkryčio ar progresavimo po alogeninės hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos dažnis buvo 43,8 % (95 % PI, 31,1–55,7 %).

Kaplan-Meier metodu prognozuotas išgyvenamumo be ligos dažnis praėjus 2 metams buvo 49,9 % (95 % PI, 32,6–72,7).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Busilvex farmakokinetika buvo tirta. Informacija apie busulfano biotransformaciją ir išskyrimą remiasi geriamojo busulfano duomenimis.

Suaugusiųjų farmakokinetika

Absorbcija

Intraveninio busulfano farmakokinetika buvo tirta 124 pacientams po dviejų valandų trukmės intraveninės infuzijos iš viso skiriant 16 dozių per 4 dienas. Po intraveninės busulfano infuzijos buvo nustatomas tiesioginis ir visas busulfano dozės prieinamumas. Suaugusiems pacientams, vartojantiems geriamąjį ir intraveninį busulfaną 1 mg/kg ir 0,8 mg/kg dozėmis atitinkamai, buvo stebėtos vienodos vaisto koncentracijos kraujo plazmoje. Atliekant farmakokinetinius tyrimus su 102 pacientais buvo stebėti nedideli busulfano koncentracijos skirtumai tarp pacientų (CV=21%) ir tiems patiems pacientams (CV=12%).

Pasiskirstymas

Galutinis pasiskirstymo tūris V_z yra 0,62-0,85 l/kg. Cerebrospinaliniame skystyje susidaro tokia pati busulfano koncentracija, kaip ir kraujo plazmoje. Tačiau tokios koncentracijos priešnavikiniam poveikiui tikriausiai nepakanka.

Grįžtamas susijungimas su plazmos baltymais yra apie 7%. Tuo tarpu negrįžtamas susijungimas, daugiausia su albuminiais, yra 32%.

Biotransformacija

Busulfanas yra metabolizuojamas daugiausiai vykstant konjugacijai su glutationu (spontaniškai ir dalyvaujant glutationo-S-transferazei). Glutationo konjugatai po to metabolizuojami kepenyse vykstant oksidacijai. Manoma, kad nei vienas iš metabolitų veiksmingumo ar toksiškumo ženkliai neveikia.

Eliminacija

Bendras klirensas plazmoje yra 2,25-2,74 ml/min/kg. Galutinis skilimo pusperiodis yra 2,8-3,9 val. Vidutiniškai 30% suvartoto busulfano yra išskiriama su šlapimu per 48 valandas, 1% išskiriamas nepakitusios struktūros. Su išmatomis išskiriamas nežymus vaisto kiekis. Nevisišką pasveikimą galima paaiškinti negrįžtamu susijungimu su kraujo plazmos baltymais. Negalima atmesti ir ilgai išliekančių metabolitų poveikio.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant busulfaną intraveninėmis dozėmis iki 1 mg/kg, stebėtas dozei proporcingas vaisto poveikio didėjimas.

Palyginti su skyrimo keturis kartus per dieną režimu, skiriant kartą per dieną buvo nustatyta didesnė maksimali koncentracija plazmoje, tarp skyrimų vaistas nesikaupė organizme ir nestebėtas „vaisto išplovimo“ laikotarpis nenustatyta cirkuliuojančio busulfano). Atliekant literatūros apžvalgą galima palyginti farmakokinetikos rodmenis, nustatytus per tą patį tyrimą arba per skirtingus tyrimus. Palyginus nustatyta, kad farmakokinetikos savybės nepakito ir nuo dozės nepriklauso, neatsižvelgiant į dažnumą ar dozavimo grafiką. Panašu, kad rekomenduojama į veną vartojamo busulfano dozė kai jo vartojamaviena infuzija per parą (3,2 mg/kg) arba keturios infuzijos per parą (0,8 mg/kg), sudaro ekvivalentišką ekspoziciją plazmoje, vertinant tiek nuokrypius tiek tam pačiam pacientui, tiek ir tarp skirtingų individų. Daroma išvada, kad intraveniškai vartojamo busulfano AUC nepakinta ir išlieka panašiai tame pačiame terapiniame diapazone skiriant jo abiem režimais.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Literatūros duomenimis busulfano „terapinis langas“ pagal AUC yra tarp 900 ir 1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ per infuziją (paros ekspozicijos atitikmuo 3600–6000 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$). Klinikinių tyrimų metu skiriant intraveninį busulfaną 0,80 mg/kg keturis kartus per parą, 90% pacientų AUC buvo žemiau viršutinės AUC ribos (1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$) ir mažiausia 80% buvo laukiamo „terapinio lango“ ribose (900–1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$). Panašus tikslinis dažnis buvo pasiektas paros ekspozicijai esant 3600–6000 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ po kartą per parą į veną vartojamo 3,2 mg/kg busulfano.

Specifinių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis intraveninio busulfano veikimui tirtas nebuvo.

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis intraveninio busulfano veikimui tirtas nebuvo. Tačiau tokiems pacientams gali būti padidėjusi kepenų toksinio pakenkimo rizika.

Pagal turimus intraveninio busulfano tyrimų pacientams vyresniems nei 60 metų amžiaus duomenis, nebuvo stebėta jokie nuo amžiaus priklausomo poveikio inkstų klirensui.

Vaikų populiacija

Vaikams nuo <6 mėnesių iki 17 metų amžiaus yra nustatytas pastovus klirenso kitimas, kuris svyravo nuo 2,52 iki 3,97. Galutinis pusinės eliminacijos laikas svyravo tarp 2,24 ir 2,5 val.

4.2 skyriuje rekomenduojamas dozavimas leidžia pasiekti panašų AUC, nepriklausomai nuo vaiko amžiaus, tikslinio AUC diapazonas yra toks pats kaip ir suaugusiems. Koncentracijos kitimas plazmoje tarp pacientų ir to pačio paciento plazmoje buvo mažesni nei 20% ir 10% atitinkamai.

Populiacijos farmakokinetinė analizė buvo atlikta su 205 vaikų grupe, kuri atitinkamai suskirstyta pagal kūno svorį (3,5–62,5 kg), biologines ir ligų (piktybinės ir nepiktybinės) charakteristikas, tokiu būdu nustatant didelį heterogeniškumą vaikams, kuriems atliekama hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija. Šis tyrimas parodė, kad kūno svoris buvo vyraujantis aspektas, paaiškinantis busulfano farmakokinetinį nepastovumą vaikams kūno paviršiaus arba amžiaus atžvilgiu.

Rekomenduojamas dozavimas vaikams, kaip išsamiau nurodyta 4.2 skyriuje, leido 70–90% vaikų, sveriančių ≥ 9 kg, pasiekti „terapinį langą“ (900–1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$). Tačiau didesnis nepastovumas buvo stebimas vaikams, kurie svėrė < 9 kg, todėl 60% vaikų pasiekė terapinį langą (900–1500

µmol/l/min.). 40% vaikų, svėrusių < 9 kg, nepateko į tikslinį diapazoną, AUC buvo tolygiai pasiskirstęs žemiau arba virš tikslinių ribų; t. y. 20% po < 900 ir > 1500 µmol/L.min., skiriant 1 mg/kg. Šiuo požiūriu vaikams, svėrusiems < 9 kg, busulfano koncentracijos plazmoje stebėjimas (terapinis vaisto stebėjimas) siekiant koreguoti dozę, gali pagerinti busulfano tikslinius rezultatus, ypač kalbant apie labai mažus vaikus ir naujagimius.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Sėkminga transplantacija, pasiekta visiems pacientams II fazės klinikiniuose tyrimuose, rodo, kad tikslinės AUC reikšmės yra tinkamos. KVOL atsiradimas nebuvo susijęs su padidėjusiu kiekiu organizme. FK/FD santykis buvo stebėtas tarp stomatito ir AUC reikšmių autologiniams pacientams bei tarp bilirubino kiekio padidėjimo ir AUC reikšmių kombinuotoje autologinių ir alogenių pacientų analizėje.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Busulfanas pasižymi mutageniniu ir klastogeniniu poveikiu. Busulfanas buvo mutageninis *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* ir miežiams. Busulfanas sukėlė chromosomų aberacijas *in vitro* (graužikų ir žmogaus ląstelėse) ir *in vivo* (graužikams ir žmogui). Pacientams, gydomiems geriamuoju busulfanu, stebėtos įvairios ląstelių chromosomų aberacijos.

Busulfanas priklauso medžiagų grupei, kurios remiantis jų poveikio mechanizmu, yra kancerogeninės. Remiantis poveikio žmogui duomenimis, Tarptautinė Vėžio Tyrimų Draugija klasifikavo busulfaną kaip kancerogeną žmogui. Pasaulinė sveikatos apsaugos organizacija patvirtino, kad yra priežastinis ryšys tarp busulfano vartojimo ir vėžio išsivystymo. Turimais tyrimų su gyvūnais duomenimis, busulfanas pasižymi kancerogeniniu poveikiu. Leidžiant pelėms į veną busulfaną žymiai padidėjo užkrūčio liaukos ir kiaušidžių navikų dažnis.

Busulfanas pasižymi teratogeniniu poveikiu žiurkėms, pelėms ir triušiams. Buvo stebėti apsigimimai ir vystymosi anomalijos: žymūs skeleto ir raumenų sistemos pažeidimai, kūno svorio priaugimo ir dydžio sumažėjimas. Vaikingsiems žiurkėms busulfanas sukėlė vyriškos ir moteriškos lyties palikuonių sterilumą, kadangi nebuvo gemalinių ląstelių sėklidėse ir kiaušidėse. Busulfanas sukėlė sterilumą graužikams. Busulfanas išekvojo oocitus moteriškos lyties žiurkėms ir sukėlė sterilumą vyriškos lyties žiurkėms ir žiurkėnams.

Po pakartotinių dimetilacetamido dozių pasireiškė toksinio kepenų pažeidimo simptomai, pirmiausia padidėjo kepenų fermentų kiekis kraujo serume, vėliau išsivystė histopatologiniai pokyčiai hepatocituose. Didesnės dozės gali sukelti kepenų nekrozę. Kepenų pakenkimas gali būti stebimas jau po vienkartinę didelių vaisto dozių.

Dimetilacetamidas yra teratogeninis žiurkėms. Organogenezės metu skiriant 400 mg/kg per dieną dimetilacetamido sukeliama išreikšti vystymosi sutrikimai. Apsigimimai apima sunkias širdies ir/arba pagrindinių kraujagyslių anomalijas: bendro arterinio kamieno anomaliją, arterinio kamieno nebuvimą, plaučių kamieno ar plaučių arterijų koarktaciją, širdies tarpkilvelinės pertvaros defektus. Kitos dažnos anomalijos yra gomurio nesuaugimas, anasarka ir stuburo bei šonkaulių anomalijos. Dimetilacetamidas mažina vyriškos ir moteriškos lyties graužikų vaisingumą. Vienkartinė poodinė 2,2 mg/kg vaisto dozė, suleista ketvirtą gestacijos dieną, nutraukė nėštumą 100% tirtų žiurkėnų. Žiurkėms skiriant 450 mg/kg dimetilacetamido paros dozę 9 dienoms buvo inaktyvuota spermatogenezė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dimetilacetamidas
Makrogolis 400

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Dėl nesuderinamumo su Busilvex nenaudokite jokių infuzijos komponentų, turinčių polikarbonato.

6.3 Tinkamumo laikas

Flakonams: 3 metai.

Praskiestam tirpalui

Po praskiedimo 5% gliukozės ar natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu, cheminis ir fizinis vartojimui tinkamas stabilumas buvo stebėtas:

- 8 valandas (įskaitant infuzijos laiką) po praskiedimo, tirpalą laikant $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ temperatūroje;
- 12 valandų po praskiedimo, tirpalą laikant $2-8^{\circ}\text{C}$, po to - tris valandas laikant $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ temperatūroje (įskaitant infuzijos laiką).

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti nedelsiant po praskiedimo. Jeigu vaistas nėra vartojamas iš karto, laikymo trukmė ir sąlygos iki vartojimo yra priskiriamos vartotojo atsakomybei ir paprastai neturi būti ilgesnės nei jau minėtos sąlygos, kuomet yra atliekamas praskiedimas kontroliuojamomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml koncentrato infuziniam tirpalui skaidraus stiklo flakone (I tipo) su butilo gumos kamščiu, uždengtu violetiniu nuplėšiamu aliumininio dangteliu.

Sudėtinėje pakuotėje yra 8 flakonai (2 pakuotės po 4 flakonų).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Busilvex paruošimas:

Reikia laikytis priešvėžinių vaistinių preparatų vartojimo ir jų atliekų tvarkymo nurodymų.

Visos infuzijos procedūros reikalauja griežtų aseptinės technikos taisyklių laikymosi, geriau naudojantis vertikalios laminarinės srovės apsauginiu gaubtu.

Kaip ir su kitomis citotoksinėmis medžiagomis, ruošiant Busilvex tirpalą reikia laikytis atsargumo priemonių:

- Rekomenduojama naudotis pirštinėmis ir apsauginiais rūbais.
- Jeigu Busilvex ar praskiestas Busilvex tirpalas patenka ant odos ar gleivinės, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti dideliu kiekiu vandens.

Skiedžiamo Busilvex ir skiediklio kiekio apskaičiavimas

Busilvex yra skiedžiamas prieš vartojimą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu arba 5% gliukozės injekciniu tirpalu.

Skiediklio kiekis turi būti 10 kartų didesnis nei Busilvex kiekis. Taip gaunama galutinė busulfano koncentracija maždaug 0,5 mg/ml. Pavyzdžiui:
Busilvex ir skiediklio kiekis yra skaičiuojamas:

Pacientui, sveriančiam Y kg:

- Busilvex kiekis:

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

Y: paciento svoris kilogramais
D: Busilvex dozė (žr. 4.2 skyrių).

- Skiediklio kiekis:

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

Norint paruošti infuzinį tirpalą pridėkite (A) ml Busilvex į (B) ml skiediklio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo ar 5% gliukozės injekcinio tirpalo).

Infuzinio tirpalo paruošimas:

Busilvex turi ruošti sveikatos priežiūros specialistas laikydamasis sterilumo reikalavimų.

- Naudodamiesi ne polikarbonatiniu švirkštu su adata:
 - išsiurbkite paskaičiuotą Busilvex kiekį iš flakono.
 - suleiskite švirkšto turinį į intraveninį maišelį (arba švirkštą), kuriame jau yra apskaičiuotas kiekis skiediklio. Būtina visuomet leisti Busilvex tirpalą į skiediklį, o ne atvirkščiai. Negalima leisti Busilvex į intraveninį maišelį, kuriame nėra natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo ar gliukozės 5% injekcinio tirpalo.
- Tirpalą būtina sumaišyti kelis kartus apversdami maišelį.

Po sumaišymo 1 ml infuzinio tirpalo yra 0,5 mg busulfano.

Praskiestas Busilvex yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

Vartojimo nurodymai

Prieš ir po kiekvienos infuzijos praplaukite kateterio sritį vidutiniškai 5 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu ar gliukozės 5% injekciniu tirpalu.

Negalima suleisti sistemoje likusio vaistinio preparato srove, kadangi toks Busilvex infuzijos būdas nėra tirtas ir nerekomenduojamas.

Skirta Busilvex dozė turi būti suleista per dvi arba tris valandas, atsižvelgiant į parengimo režimą.

Mažus kiekius galima leisti per dvi valandas, naudojant elektrinius švirkštus. Šiuo atveju turi būti naudojami infuzijų rinkiniai, turintys minimalų užpildymo tūrį (t.y. 0,3–0,6 ml). Prieš pradėdant Busilvex infuziją, reikia užpildyti infuzinę sistemą vaistinio preparato tirpalu, o po to nuplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu arba gliukozės (5%) injekciniu tirpalu.

Negalima leisti Busilvex kartu su kitais į veną leidžiamais tirpalais.

Su Busilvex nenaudokite jokių infuzijos komponentų, turinčių polikarbonato.

Tik vienkartiniam vartojimui. Vartokite tik skaidrų tirpalą, be matomų dalelių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų citotoksiniams vaistiniams preparatams.

7. REGISTRUOTOJAS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/254/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2003 m. liepos 09 d.
Paskutinio perregistravimo data 2008 m. liepos 08 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM mm

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Bearn – Idron
F-64320
Prancūzija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

Neberegiuotus vaistinis preparatus

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS SU MĖLYNUOJU LANGELIU

{Dėžutėje yra 8 flakonai po 10 ml}

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Busilvex 6 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
busulfanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml koncentrato yra 6 mg busulfano;
po praskiedimo: 1 ml tirpalo yra 0,5 mg/ml busulfano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Kiekviename flakone yra dimetilacetamido ir makrogolio 400.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.
Sudėtinė pakuotė: 8 flakonai (2 pakuotės po 4 flakonų) po 10 ml.
60 mg/flakone

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną (i.v.).
Prieš vartojimą praskieskite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: ruoškite atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

Praskiesto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/254/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS BE MĖLYNOJO LANGELIO

{Dėžutėje yra 4 flakonai po 10 ml}

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Busilvex 6 mg/ml
busulfanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

60 mg

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas
4 flakonai po 10 ml. Sudėtinės pakuotės dalis, negalima parduoti atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną (i.v.).
Prieš vartojimą praskieskite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C)

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/254/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

10 ml I tipo stiklinis flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Busilvex 6 mg/ml sterilus koncentratas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 mg/10ml

6. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Busilvex 6 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui busulfanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Busilvex ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Busilvex
3. Kaip vartoti Busilvex
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Busilvex
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Busilvex ir kam jis vartojamas

Busilvex sudėtyje yra veiklioji medžiaga busulfanas, kuris priklauso grupei vaistų, vadinamais alkilinančiais. Busilvex suardo kaulų čiulpus prieš atliekant transplantaciją.

Busilvex yra vartojamas suaugusiems, naujagimiams, vaikams ir paaugliams **paruošiamajam gydymui prieš transplantaciją**

Suaugusiems Busilvex naudojamas kartu su ciklofosfamidu arba fludarabinu.

Naujagimiams, vaikams ir paaugliams Busilvex naudojamas kartu su ciklofosfamidu arba melfalanu.

Jums bus skiriamas šis vaistas prieš atliekant kaulų čiulpų ar hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantaciją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Busilvex

Busilvex vartoti negalima

- jeigu yra alergija busulfanui arba bet kuriai pagalbinei Busilvex medžiagai, nurodytai 6 skyriuje.
- jeigu Jūs esate nėščia ar galvojate, kad pastojote.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Busilvex yra stiprus citotoksinis vaistas, kuriam veikiant stipriai sumažėja kraujo ląstelių kiekis.

Vartojant rekomenduojamomis dozėmis tai ir yra norimas vaisto poveikis, todėl jūsų būklė bus kruopščiai sekama. Yra galimybė, kad vaistas gali padidinti kitų navikų išsivystymo riziką ateityje.

Pasakykite gydytojui:

- jeigu sergate kepenų, inkstų, širdies ar plaučių ligomis;
- jeigu Jums yra buvę traukulių;
- jeigu vartojate kitus vaistus.

Naudojant didelę vaisto dozę kartu su kitais vaistais, po kraujodaros ląstelių transplantacijos (KLT) smulkiosiose kraujagyslėse gali susidaryti kraujo krešulių.

Kiti vaistai ir Busilvex

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote ar vartosite kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Busilvex gali sąveikauti su kitais vaistais.

Reikia būti ypač atsargiems, jeigu vartojate itrakonazolo ir metronidazolo (naudojamų tam tikros rūšies infekcijai gydyti) ar ketobemidoną (naudojamas skausmui malšinti) ar deferaziroksą (vaistinį preparatą, vartojamą pernelyg dideliame geležies kiekiui jūsų organizme sumažinti), nes tai gali sustiprinti šalutinį poveikį.

Paracetamolį vartoti 72 valandas prieš Busilvex vartojimą arba kartu su juo reikia labai atsargiai.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, įtariate, jog galėjote pastoti ar žindote kūdikį arba planuojate pastoti, prieš pradėdant gydymą Busilvex pasitarkite su gydytoju. Moterims negalima pastoti gydymo šiuo vaistu laikotarpiu ir iki 6 mėnesių po gydymo. Prieš pradėdant gydymą Busilvex moterys privalo nustoti žindyti.

Jeigu vienas iš partnerių yra gydomas Busilvex, reikia naudotis atitinkamomis kontraceptinėmis priemonėmis.

Gali būti, kad po gydymo busulfanu Jūs nebegalėsite pastoti. Jeigu Jūs ketinate turėti vaikų, apie tai pasikalbėkite su gydytoju prieš gydymą. Busilvex taip pat gali sukelti menopauzės simptomus, o paauglėms mergaitėms sustabdyti brendimo pradžią.

Busilvex gydomiems vyrams patariama neapvaisinti moters gydymo laikotarpiu ir 6 mėnesius po gydymo.

3. Kaip vartoti Busilvex

Dozė ir vartojimas:

Busilvex dozė bus apskaičiuojama atsižvelgiant į jūsų kūno svorį.

Suaugusiems:

Busilvex skirimas kartu su ciklofosfamidu:

- Rekomenduojama Busilvex dozė yra 0,8 mg/kg.
- Kiekvienos infuzijos trukmė – 2 val.
- Busilvex bus infuzuojamas kas 6 val. 4 paras iš eilės prieš transplantaciją.

Busilvex skirimas kartu su fludarabinu:

- Rekomenduojama Busilvex dozė yra 3,2 mg/kg.
- Kiekvienos infuzijos trukmė – 3 val.
- Busilvex bus infuzuojamas vieną kartą per parą 2 ar 3 dienas iš eilės prieš transplantaciją.

Naujagimiams, vaikams ir paaugliams (nuo 0 iki 17 metų):

Rekomenduojama Busilvex dozė skiriant kartu su ciklofosfamidu ar melfalanu priklauso nuo kūno svorio ir yra nuo 0,8 iki 1,2 mg/kg

- Kiekviena infuzija truks 2 valandas.
- Busilvex bus skiriamas kas 6 valandas 4 dienas prieš transplantaciją.

Vaistai, kurie bus skiriami prieš Busilvex infuziją:

Prieš skiriant Busilvex Jums bus skiriami:

- Prieštraukuliniai vaistai traukulių profilaktikai (fenitoinas ar benzodiazepinai),
- Vėmimą slopinantys vaistai vėmimo profilaktikai.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis:

Sunkiausias gydymo Busilvex ar transplantacijos procedūros šalutinis poveikis gali būti cirkuliuojančio kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (laukiamas vaisto poveikis Jūsų paruošimui transplantacijai), infekcija, kepenų ligos, taip pat ir kepenų venų užsikimšimas, “transplantanto prieš šeimininką” liga (*graft-versus-host disease*) ir plaučių sistemos komplikacijos. Gydytojas reguliariai stebės kraujo ląstelių ir kepenų fermentų kiekį galimam pažeidimui nustatyti ir gydyti.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 asmenų):

Kraujo sistemos: kraujyje cirkuliuojančių ląstelių (raudonųjų ir baltųjų kūnelių) bei trombocitų kiekio sumažėjimas. **Infekcijos.** **Nervų sistemos:** nemiga, nerimas, galvos svaigimas, depresija. **Mitybos:** apetito praradimas, magnio, kalcio, kalio, fosfatų, albumino kiekio kraujyje sumažėjimas, cukraus kiekio kraujyje padidėjimas. **Širdies:** širdies susitraukimų dažnio padidėjimas, kraujo spaudimo padidėjimas arba sumažėjimas, kraujagyslių išsiplėtimas (būklė, kai padidėja kraujagyslių diametras), kraujo krešulių susidarymas. **Kvėpavimo sistemos:** dusulys, sekrecija iš nosies (rinitas), gerklės perštėjimas, kosulys, žagsulys, kraujavimas iš nosies, pakitęs kvėpavimo garsas. **Virškinimo trakto:** pykinimas, burnos gleivinės uždegimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, rėmuo, diskomfortas išangės srityje, skystis pilve. **Kepenų:** padidėjusios kepenys, gelta, kepenų venos užsikimšimas. **Odos:** bėrimas, niežulys, plaukų slinkimas. **Raumenų ir kaulų:** nugaros, raumenų ir sąnarių skausmas. **Inkstų:** kreatinino kiekio padidėjimas, diskomfortas šlapinantis, sumažėjęs išskiriamas šlapimo kiekis ir kraujas šlapime. **Bendrieji:** karščiavimas, galvos skausmas, silpnumas, šaltkrėtis, skausmas, alerginės reakcijos, pabrinkimas, skausmas ar uždegimas injekcijos vietoje, krūtinės ląstos skausmas, gleivinės uždegimas. **Tyrimai:** kepenų fermentų kiekio padidėjimas ir padidėjęs svoris.

Dažnas (gali pasireikšti 1-10 iš 100 asmenų):

Nervų sistemos: sąmonės, nervų sistemos sutrikimas. **Mitybos:** sumažėjęs natrio kiekis kraujyje. **Širdies:** pakitęs ir sutrikęs širdies ritmas, skysčių kaupimasis ir uždegimas širdį supančiuose audiniuose, sumažėjęs širdies išmetimo tūris. **Kvėpavimo sistemos:** padažnėjęs kvėpavimas, kvėpavimo nepakankamumas, kraujavimas alveolėse, astma, nedidelių plaučių sričių kolapsas, skystis pleuroje. **Virškinimo trakto:** stemplės gleivinės uždegimas, virškinimo trakto paralyžius, vėmimas krauju. **Kepenų:** kepenų venų užsikimšimas. **Odos:** odos spalvos pokyčiai, odos paraudimas, odos nusilupimas. **Inkstų:** padidėjęs azoto komponentų kiekis kraujyje, kraujas šlapime, vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas.

Retai pasitaikantis (gali pasireikšti 1-10 iš 1000 asmenų):

Nervų sistemos: deliras, nervingumas, haliucinacijos, ažitacija, sutrikusi smegenų funkcija, kraujosruvos smegenyse, traukuliai. **Širdies:** šlaunies arterijos užsikimšimas, ekstrasistolės, širdies susitraukimų dažnio suretėjimas, difuzinis kapiliarų (smulkių kraujagyslių) pralaidumo padidėjimas. **Kvėpavimo sistemos:** deguonies kiekio kraujyje sumažėjimas. **Virškinimo trakto:** kraujavimas iš skrandžio ir (arba) virškinimo trakto.

Nežinomas (dažnis negali būti nustatytas pagal turimus duomenis)

Lytinių liaukų disfunkcija.

Lęšiuko sutrikimai, įskaitant akies lęšiuko drumstėjimą (katarakta) ir neryškų regėjimą (ragenos plonėjimas).

Menopauzės simptomai ir moterų nevaisingumas.

Smegenų abscesas, odos uždegimas, generalizuota infekcija.

Kepenų funkcijos sutrikimai.

Laktato dehidrogenazės kiekio padidėjimas kraujyje.

Padidėjęs šlapimo rūgšties ir šlapalo kiekis kraujyje.

Nepakankamas dantų išsivystymas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė bet koks šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui. Gydytoją būtina informuoti ir pasireiškus bet kokiam šiame lapelyje nepateiktam šalutiniam poveikiui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Busilvex

Šį vaistą laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Neatidaryti flakonai

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C)

Praskiestas tirpalas

Cheminis ir fizikinis stabilumas praskiedus 5% gliukoze ar 9 ml/mg (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu išliko po 8 valandų (įskaitant infuzijos laiką) po praskiedimo, kai buvo laikoma 20 °C ± 5 °C temperatūroje arba 12 valandų po praskiedimo laikant 2 °C–8 °C temperatūroje praėjus 3 valandoms po laikymo 20 °C ± 5 °C temperatūroje (įskaitant infuzijos laiką).

Negalima užšaldyti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Busilvex sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra busulfanas. 1 ml koncentrato yra 6 mg busulfano (60 mg flakone). Praskiedus, viename tirpalo mililitre yra maždaug 0,5mg busulfano.
- Pagalbinės medžiagos yra dimetilacetamidas ir makrogolis 400.

Busilvex išvaizda ir kiekis pakuotėje

Busilvex yra koncentratas infuziniam tirpalui ruošti ir yra tiekiamas bespalviuose stikliniuose flakonuose, kiekviename flakone yra 60 mg busulfano.

Busilvex tiekiamas dėžutėmis po dvi pakuotes, kurių kiekvienoje yra 4 flakonai.

Praskiedus, Busilvex yra skaidrus bespalvis tirpalas.

Registruotojas

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

Prancūzija

Gamintojas

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du Bèarn–

F- 64320 Idron

Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotoją.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM/MM}:

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

< -----

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

PARUOŠIMO NURODYMAI

Busilvex 6 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

Busulfanas

Perskaitykite šiuos nurodymus prieš ruošiant ir skiriant Busilvex.

1. PAKUOTĖ

Busilvex yra tiekiamas kaip skaidrus bespalvis tirpalas po 10 ml skaidraus stiklo flakone (I tipo). Prieš vartojimą reikia praskiesti.

2. REKOMENDACIJOS SAUGIAM PARUOŠIMUI

Reikia laikytis priešvėžinių vaistinių preparatų vartojimo ir jų atliekų tvarkymo nurodymų.

Visos infuzijos procedūros reikalauja griežtų aseptinės technikos taisyklių laikymosi, geriau naudojantis vertikalią laminarinę srovės apsauginiu gaubtu.

Kaip ir su kitomis citotoksinėmis medžiagomis, ruošiant Busilvex tirpalą reikia laikytis atsargumo priemonių:

- Rekomenduojama naudotis pirštinėmis ir apsauginiais rūbais.
- Jeigu Busilvex ar praskiestas Busilvex tirpalas patenka ant odos ar gleivinės, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti dideliu kiekiu vandens.

Skiedžiamo Busilvex ir skiediklio kiekio apskaičiavimas

Busilvex yra skiedžiamas prieš vartojimą arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu, arba 5% gliukozės injekciniu tirpalu.

Skiediklio kiekis turi būti 10 kartų didesnis nei Busilvex kiekis. Taip gaunama galutinė busulfano koncentracija maždaug 0,5 mg/ml. Pavyzdžiui:

Busilvex ir skiediklio kiekis yra skaičiuojamas:

Pacientui, sveriančiam Y kg:

- Busilvex kiekis:

$Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}$

----- = A ml skiedžiamo Busilvex

6 (mg/ml)

Y: paciento svoris kilogramais.

D: Busilvex dozė (žr. PCS 4.2 skyrių)

- Skiediklio kiekis:

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

Norint paruošti infuzinį tirpalą pridėkite (A) ml Busilvex į (B) ml skiediklio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo ar 5% gliukozės injekcinio tirpalo).

Infuzinio tirpalo paruošimas:

Busilvex būtinai turi ruošti sveikatos priežiūros specialistas, laikydamasis sterilumo.

- Naudodamiesi ne polikarbonatiniu švirkštu su adata:
 - išsiurbkite paskaičiuotą Busilvex kiekį iš flakono
 - suleiskite švirkšto turinį į intraveninį maišelį (arba švirkštą), kuriame jau yra apskaičiuotas kiekis skiediklio. Būtinai visuomet leiskite Busilvex tirpalą į skiediklį o ne atvirkščiai. Neleiskite Busilvex į intraveninį maišelį, kuriame nėra natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio tirpalo ar gliukozės 5% injekcinio tirpalo.
- Tirpalą būtinai sumaišykite kelis kartus apversdami maišelį.

Po sumaišymo 1 ml infuzinio tirpalo yra 0,5 mg busulfano.

Praskiestas Busilvex yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

Vartojimo nurodymai

Prieš ir po kiekvienos infuzijos praplaukite kateterio sritį vidutiniškai 5 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu ar gliukozės 5% injekciniu tirpalu.

Nesuleiskite likusio sistemoje Busilvex srove, kadangi toks būdas nėra tirtas ir nerekomenduojamas.

Skirta Busilvex dozė turi būti suleista per dvi arba tris valandas, atsižvelgiant į paruošimo režimą.

Mažus kiekius galima leisti per dvi valandas, naudojant elektrinius švirkštus. Šiuo atveju turi būti naudojami infuzijų rinkiniai, turintys minimalų užpildymo tūrį (pvz., 0,3–0,6 ml). Prieš pradėdant Busilvex infuziją, reikia užpildyti infuzinę sistemą vaistinio preparato tirpalu, o po to praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu ar gliukozės (5%) injekciniu tirpalu.

Negalima leisti vaisto kartu su kitais į veną leidžiamais tirpalais.

Dėl nesuderinamumo su Busilvex nenaudokite jokių infuzijos komponentų, turinčių polikarbonato.

Tik vienkartiniam naudojimui. Vartokite tik skaidrų tirpalą, be matomų dalelių.

Laikymo sąlygos

Neatidaryti flakonai

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Praskiestas tirpalas

Cheminis ir fizinis vartojimui paruošto vaistinio preparato stabilumas praskiedus 5% gliukozės arba 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu, nustatytas 8 valandas (įskaitant infuzijos laiką) po praskiedimo esant 20 °C ± 5 °C laikymo temperatūrai, arba 12 valandų po praskiedimo esant 2 °C–8 °C laikymo temperatūrai, vėliau dar 3 valandas esant 20 °C ± 5 °C laikymo temperatūrai (įskaitant infuzijos laiką).

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą tirpalą būtina suvartoti nedelsiant.

3. TINKAMAS ATLIEKŲ TVARKYMAS

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų citotoksiškiems vaistiniams preparatams.

Neberegistruotas vaistinis preparatas