

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Busilvex 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat bevat 6 mg busulfan (60 mg in 10 ml).

Na verdunning: 1 ml oplossing bevat 0,5 mg busulfan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Busilvex gevolgd door cyclofosfamide (BuCy2) is geïndiceerd als voorbereidende behandeling voor een conventionele hemopoëtische stamceltransplantatie (HPCT) bij volwassen patiënten als deze combinatie beschouwd wordt als de beste optie.

Busilvex gevolgd door fludarabine (FB) is geïndiceerd als voorbereidende behandeling voor een hemopoëtische stamceltransplantatie (HPCT) bij volwassen patiënten die kandidaat zijn voor een verminderde intensiteit conditionering (RIC) regime.

Busilvex gevolgd door cyclofosfamide (BuCy4) of melfalan (BuMel) is geïndiceerd als voorbereidende behandeling voor een conventionele hemopoëtische stamceltransplantatie bij pediatrie patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De toediening van Busilvex moet worden uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van een arts met ervaring in de voorbereidende behandeling voor een hemopoëtische stamceltransplantatie.

Busilvex wordt toegediend voorafgaand aan de hemopoëtische stamceltransplantatie (HPCT).

Dosering

Busilvex in combinatie met cyclofosfamide of melfalan

Bij volwassenen

De aanbevolen dosis en het toedieningsschema is:

- 0,8 mg/kg lichaamsgewicht (LG) busulfan als een twee uur durende infusie, elke 6 uur gedurende 4 opeenvolgende dagen, tot een totaal van 16 doses,
- gevolgd door 60 mg/kg/dag cyclofosfamide gedurende 2 dagen, minimaal 24 uur na de 16^{de} dosis Busilvex (zie rubriek 4.5).

Pediatrie patiënten (0 tot 17 jaar)

De aanbevolen dosis Busilvex is als volgt:

Werkelijk lichaamsgewicht (kg)	Busilvex dosis (mg/kg)
< 9	1,0
9 tot < 16	1,2
16 tot 23	1,1

> 23 tot 34	0,95
> 34	0,8

gevolgd door:

- 4 cycli van 50 mg/kg lichaamsgewicht (LG) cyclofosfamide (BuCy4) of
 - één toediening van 140 mg/m² melfalan (BuMel)
- minimaal 24 uur na de 16^{de} dosis Busilvex (zie rubriek 4.5).

Busilvex wordt toegediend als een twee uur durende infusie, elke 6 uur, gedurende 4 opeenvolgende dagen, tot een totaal van 16 doses, voorafgaand aan cyclofosfamide of melfalan en een hemopoëtische stamceltransplantatie (HPCT).

Oudere patiënten

Patiënten ouder dan 50 jaar (n=23) zijn met goed resultaat behandeld met Busilvex, zonder aanpassing van de dosis. De hoeveelheid gegevens over het veilige gebruik van Busilvex bij patiënten boven de 60 jaar is echter beperkt. Voor ouderen moet dezelfde dosis (zie rubriek 5.2) als voor volwassenen (<50 jaar) worden gebruikt.

Busilvex in combinatie met fludarabine (FB)

Bij volwassenen

De aanbevolen dosis en het toedieningsschema is:

- fludarabine toegediend als een eenmaaldaagse één uur durende infusie van 30 mg/m² gedurende 5 opeenvolgende dagen of 40 mg/m² gedurende 4 opeenvolgende dagen.
- Busilvex zal toegediend worden in een dosering van 3,2 mg/kg als een eenmaaldaagse drie uur durende infusie onmiddellijk na fludarabine gedurende 2 of 3 opeenvolgende dagen.

Pediatische patiënten (0 tot 17 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van FB bij pediatische patiënten is niet vastgesteld.

Oudere patiënten

De toediening van een FB behandeling werd niet specifiek onderzocht bij oudere patiënten. Niettemin werd over meer dan 500 patiënten van ≥ 55 jaar gerapporteerd in publicaties met FB voorbereidende behandelingen, wat resultaten qua werkzaamheid gaf die vergelijkbaar zijn met jongere patiënten. Een dosisaanpassing werd niet noodzakelijk geacht.

Obese patiënten

Bij volwassenen

Bij obese patiënten moet overwogen worden de dosering aan te passen op basis van het gecorrigeerde ideale lichaamsgewicht (AIBW).

Het ideale lichaamsgewicht (IBW) wordt als volgt berekend:

IBW mannen (kg)= 50 + 0,91x(lengte in cm - 152);

IBW vrouwen (kg)= 45 + 0,91x(lengte in cm - 152).

Het gecorrigeerde ideale lichaamsgewicht (AIBW) wordt als volgt berekend:

AIBW = IBW + 0,25x(werkelijk lichaamsgewicht - IBW).

Bij pediatische patiënten

Gebruik van het geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij obese kinderen en adolescenten met een body mass index Gewicht (kg)/ (m²) > 30 kg/m² tot meer informatie beschikbaar is.

Patiënten met een verminderde nierfunctie:

Er zijn geen onderzoeken gedaan bij patiënten met een verminderde nierfunctie, maar omdat busulfan in matige hoeveelheden via de urine wordt uitgescheiden, wordt een aanpassing van de dosis bij deze patiënten niet aanbevolen.

Extra oplettendheid is echter wel geboden (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

Patiënten met een verminderde leverfunctie:

Busilvex en busulfan zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Extra oplettendheid is wel geboden, met name bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voorafgaand aan de toediening moet Busilvex worden verdund. De eindconcentratie dient ongeveer 0,5 mg/ml busulfan te zijn. Busilvex moet worden toegediend m.b.v. een intraveneus infuus via een centraalveneuze katheter.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Busilvex moet niet worden gegeven als snelle intraveneuze injectie, als *bolus* of als perifere injectie.

Alle patiënten dienen voorbehandeld te worden met anticonvulsieve geneesmiddelen om epileptische aanvallen te voorkomen, welke gerapporteerd werden bij het gebruik van hoge doses busulfan.

Aanbevolen wordt anticonvulsiva te geven van 12 uur voor Busilvex tot 24 uur na de laatste dosis Busilvex.

In studies bij volwassenen en kinderen, kregen patiënten hetzij fenytoïne of benzodiazepinen als profylactische behandeling voor epileptische aanvallen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Voorafgaand aan de eerste dosis Busilvex en verder volgens een vast schema tijdens de behandeling dienen anti-emetica gegeven te worden volgens gebruik ter plaatse.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij alle patiënten die met de aanbevolen dosering en volgens het behandelingschema zijn behandeld met Busilvex treedt een sterke myelosuppressie op. Er kan een ernstige granulocytopenie, trombocytopenie of anemie ontstaan, of elke combinatie daarvan. Tijdens de behandeling en dit tot aan het herstel dienen regelmatig bloedmonsters te worden onderzocht, bv. door de differentiële telling van de witte bloedcellen en bepaling van het aantal bloedplaatjes.

Ter preventie en behandeling van infecties tijdens de duur van de neutropenie dient het profylactische of empirische gebruik van infecties tegengaan middelen (bacteriën, fungi, virussen) te worden overwogen. Indien medisch geïndiceerd dient de hoeveelheid bloedplaatjes en rode bloedcellen te worden ondersteund en kan ook gebruik gemaakt worden van groeifactoren, zoals een stimulerend middel voor granulocytkolonie (G-CSF).

Bij volwassenen was de absolute neutrofielentelling gemiddeld 4 dagen na de transplantatie bij 100% van de patiënten $< 0,5 \times 10^9/l$ en dit herstelde na gemiddeld 10 en 13 dagen na een autologe resp. allogene transplantatie (een gemiddelde duur van neutropenie van 6, respectievelijk 9 dagen). Trombocytopenie ($< 25 \times 10^9/l$ of waarvoor een bloedplaatjestransfusie nodig is) kwam na gemiddeld 5 - 6 dagen voor bij 98% van de patiënten. Anemie (hemoglobine $< 8,0$ g/dl) trad op bij 69% van de patiënten.

Bij pediatrische patiënten was de absolute neutrofielentelling gemiddeld 3 dagen na de transplantatie bij 100% van de patiënten $< 0,5 \times 10^9/l$; dit duurde 5 en 18,5 dagen bij een autologe, respectievelijk een allogene transplantatie. Bij kinderen trad trombocytopenie ($< 25 \times 10^9/l$ of waarvoor een bloedplaatjestransfusie nodig is) op bij 100% van de patiënten. Anemie (hemoglobine $< 8,0$ g/dl) trad op bij 100% van de patiënten.

Bij kinderen < 9 kg kan therapeutic drug monitoring (TDM) gerechtvaardigd zijn, per geval bekeken, met name bij zeer jonge kinderen en pasgeborenen (zie rubriek 5.2).

De Fanconi anemiecellen zijn overgevoelig voor cross-linking agentia. Er is een beperkte klinische ervaring met het gebruik van busulfan als onderdeel van een conditionerende kuur voor HPCT bij kinderen met Fanconi-anemie. Dientengevolge moet Busilvex met voorzichtigheid gebruikt worden bij dit type patiënten.

Verminderde leverfunctie

Zowel busilvex als busulfan zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Omdat busulfan voornamelijk via de lever wordt gemetaboliseerd, moet extra worden opgelet wanneer Busilvex gebruikt wordt bij patiënten met een bestaande verminderde leverfunctie, vooral bij een ernstig verminderde functie. Om een eventuele hepatotoxiciteit vroegtijdig te kunnen constateren bij de behandeling van dergelijke patiënten, dienen de waarden van serumtransaminase, alkalinefosfatase en bilirubine regelmatig te worden bepaald gedurende 28 dagen na de transplantatie.

Een veno-occlusieve aandoening van de lever is een belangrijke mogelijke complicatie tijdens de behandeling met Busilvex. Bij patiënten die eerder een bestraling hebben ondergaan, sterker of gelijk aan drie cycli chemotherapie, of waarbij eerder een stamceltransplantatie heeft plaatsgevonden, bestaat er mogelijk een verhoogd risico (zie rubriek 4.8).

Extra voorzichtigheid is geboden als paracetamol samen met of voorafgaand (minder dan 72 uur) aan Busilvex wordt gebruikt, vanwege een mogelijk verminderd metabolisme van busulfan (zie rubriek 4.5).

Tijdens klinische onderzoeken zijn bij geen van de behandelde patiënten harttamponades of andere specifieke met Busilvex verbandhoudende verschijnselen van cardiale toxiciteit opgetreden. Bij patiënten die met Busilvex worden behandeld moet de hartfunctie echter regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Hoewel er geen duidelijke etiologie kon worden vastgesteld, is er bij de onderzoeken met Busilvex een geval opgetreden van ARDS (acute respiratory distress syndrome), met daaropvolgend respiratoir falen, geassocieerd met interstitiële longfibrose, met fatale afloop. Daarnaast kan busulfan een longvergiftiging veroorzaken waardoor het totale effect van andere cytotoxische stoffen kan toenemen. Daarom moet er bij patiënten die eerder een bestraling hebben ondergaan van het mediastinum of de longen extra aandacht worden geschonken aan dit pulmonair aspect (zie rubriek 4.8).

Tijdens de behandeling met Busilvex moet het regelmatig controleren van de nierfunctie worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Bij hoog gedoseerde busulfanbehandelingen is verslag gedaan van epileptische aanvallen. Bij de behandeling met de aanbevolen dosis Busilvex van patiënten met een geschiedenis van epileptische aanvallen dient extra voorzichtigheid in acht te worden genomen. Patiënten dienen een afdoende anticonvulsieve profylaxe te krijgen. In studies bij volwassenen en kinderen werden data met Busilvex verkregen bij gelijktijdige toediening van fenytoïne of benzodiazepinen als profylaxe voor epileptische aanvallen. Het effect van deze anticonvulsiva op de farmacokinetiek van busulfan werd onderzocht in een fase II-studie (zie rubriek 4.5).

Het verhoogde risico van een secundaire maligniteit dient aan de patiënt te worden uitgelegd. Op basis van de via onderzoek op mensen verkregen gegevens is busulfan door de International Agency for Research on Cancer (IARC) geclassificeerd als een menselijk carcinogeen. De Wereld Gezondheids Organisatie heeft vastgesteld dat er een causaal verband is tussen de blootstelling aan busulfan en kanker. Van de met busulfan behandelde leukemiepatiënten ontwikkelden velen verschillende cytologische afwijkingen en bij sommigen ontstonden carcinomen. Busulfan is waarschijnlijk leukemogeen.

Vruchtbaarheid

Busulfan kan de vruchtbaarheid verminderen. Daarom wordt aan met Busilvex behandelde mannen geadviseerd tijdens, en gedurende zes maanden na de behandeling geen kinderen te verwekken en advies te vragen over het voorafgaand aan de behandeling invriezen van sperma, aangezien de behandeling met Busilvex een onomkeerbare onvruchtbaarheid kan veroorzaken. Bij pre-menopauzale patiënten treden vaak een met menopauze klachten gepaard gaande ovariumsuppressie en amenorroe op. De behandeling met busulfan heeft bij een pre-adolescent meisje geleid tot het niet op gang komen van de puberteit vanwege een ovariumfunctiestoornis. Bij mannelijke patiënten kwamen impotentie, steriliteit, azoöspermie en testiculaire atrofie voor. Ook het oplosmiddel dimethylacetamide (DMA) kan de vruchtbaarheid verminderen. DMA vermindert de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke knaagdieren (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

Er zijn gevallen gemeld van trombotische microangiopathie na hematopoëtische celtransplantatie (HCT), waaronder fatale gevallen, bij voorbereidende regimes aan hoge dosis waarbij busulfan toegediend werd in combinatie met een andere voorbereidende behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke klinische onderzoeken gedaan naar de onderlinge geneesmiddelwisselwerkingen tussen intraveneuze busulfan en itraconazol of metronidazol. In gepubliceerde onderzoeken met volwassenen is beschreven dat het toedienen van itraconazol aan patiënten die hooggedoseerde busulfan kregen de klaring van busulfan mogelijk vermindert. Er zijn ook gepubliceerde casusrapporten van hogere busulfanconcentraties in plasma na toediening van metronidazol. Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met busulfan en itraconazol of metronidazol moeten van nabij gevolgd worden voor tekenen van busulfanvergiftiging. Er zijn geen wisselwerkingen waargenomen bij combinatie van busulfan met fluconazol (antischimmelmiddel).

In gepubliceerde onderzoeken met volwassenen is beschreven dat ketobemidon (analgeticum) mogelijk een verhoogde busulfanspiegel in het plasma veroorzaakt. Daarom is bij het gecombineerde gebruik van deze twee middelen extra oplettendheid geboden.

Voor volwassenen is aangaande de BuCy2-behandeling gemeld dat het tijdsinterval tussen de laatste orale dosis busulfan en de eerste dosis cyclofosfamide van invloed kan zijn op de ontwikkeling van vergiftigingsverschijnselen. Bij patiënten waarbij de tijdruimte tussen de laatste orale dosis busulfan en de eerste dosis cyclofosfamide groter was dan 24 uur was er een verminderde incidentie van HVD (afsluiting van een leverader) en andere met de behandeling verbandhoudende vergiftigingen.

Er is geen gemeenschappelijke metaboliseroute tussen busulfan en fludarabine. Bij volwassenen, voor de FB-behandeling, werd er in gepubliceerde studies geen melding gemaakt van enige geneesmiddeleninteractie tussen intraveneuze busulfan en fludarabine.

Bij pediatrie patiënten is bij de BuMel-behandeling gemeld dat de toediening van melfalan binnen 24 uur na de laatste orale toediening van busulfan van invloed kan zijn op het optreden van vergiftigingen.

Aangaande paracetamol is beschreven dat het de glutathionspiegel in bloed en weefsels verlaagt, zodat er bij gecombineerd gebruik met busulfan een verminderde busulfan klaring kan optreden (zie rubriek 4.4).

Hetzij fenytoïne of bezodiazepinen werden toegediend als profylaxe voor epileptische aanvallen aan patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken uitgevoerd met intraveneuze busulfan (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Het gelijktijdig systemisch toedienen van fenytoïne aan patiënten die hooggedoseerde busulfan oraal kregen toegediend versterkte de klaring van busulfan door het induceren van glutathion-S-transferase, terwijl geen interacties gemeld werden wanneer benzodiazepinen zoals diazepam, clonazepam of lorazepam gebruikt werden om epileptische aanvallen te voorkomen samen met hooggedoseerde busulfan.

Er werd geen bewijs van een inductie effect van fenytoïne op de Busilvex data waargenomen. Een fase II klinisch onderzoek werd uitgevoerd om de invloed van een profylactische behandeling voor epileptische aanvallen op de farmacokinetiek van intraveneuze busulfan te evalueren. In dit onderzoek kregen 24 volwassen patiënten clonazepam (0,025-0,03 mg/kg/dag als continu IV infuus) als anticonvulsieve behandeling en de PK data van deze patiënten werden vergeleken met historische data verzameld bij patiënten die behandeld werden met fenytoïne. De analyse van de data met een populatie farmacokinetische methode gaf geen verschil aan op de klaring van intraveneuze busulfan tussen een behandeling op basis van fenytoïne en clonazepam en daarom werden gelijkaardige plasmablootstellingen aan busulfan verkregen, ongeacht het type profylaxe voor epileptische aanvallen.

Bij het gecombineerde gebruik van busulfan en 5-HT₃-anti-emetica als ondansetron of granisetron was er geen sprake van onderlinge geneesmiddelwisselwerking.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij zwangere vrouwen is HPCT gecontraïndiceerd; daarom is Busilvex gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (embryofoetale letaliteit en misvormingen). (zie rubriek 5.3)

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van busulfan of DMA bij zwangere vrouwen. Bij een lage dosis orale busulfan zijn er enkele gevallen van congenitale afwijkingen voorgekomen die niet noodzakelijkerwijze aan het actieve middel te wijten waren. Blootstelling in het derde trimester van de zwangerschap kan een verminderde intra-uteriene groei tot gevolg hebben.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die mogelijk zwanger kunnen raken, moeten tijdens en tot 6 maand na de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of busulfan en DMA in de moedermelk worden uitgescheiden. Omdat uit onderzoek bij mensen en dieren is gebleken dat busulfan potentieel carcinogeen is, moet de borstvoeding tijdens de behandeling met Busulfan worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Busulfan en DMA kunnen schadelijk zijn voor mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Het wordt hierom aanbevolen geen kinderen te verwekken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na behandeling en om advies in te winnen met betrekking tot cryopreservatie van sperma voorafgaand aan de behandeling wegens het risico op mogelijk onomkeerbare onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Busilvex in combinatie met cyclofosfamide of melfalan

Bij volwassenen

De gegevens over bijwerkingen komen uit twee klinische onderzoeken (n=103) met Busilvex. Ernstige vergiftigingsverschijnselen ten aanzien van bloed, lever en ademhaling zijn beoordeeld als verwachte consequenties van de voorbereidende behandeling en de transplantatie. Daaronder vallen ontsteking en graft versus host disease (GVHD) die, hoewel er geen direct verband was, de belangrijkste oorzaken waren van morbiditeit en mortaliteit, vooral bij allogene HPCT.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Myelosuppressie en immunosuppressie waren de gewenste therapeutische effecten van de voorbereidende behandeling. Om die reden was er bij alle patiënten sprake van een ernstige cytopenie: leucopenie 96%, trombocytopenie 94% en anemie 88%. De gemiddelde tijd tot neutropenie was bij zowel de autologe als allogene patiënten 4 dagen. De gemiddelde duur van de neutropenie was 6 dagen bij autologe en 9 dagen bij allogene patiënten.

Immuunsysteemaandoeningen:

De incidentie van acute graft versus host disease (a-GVHD)-gegevens is verzameld in het OMC-BUS-4-onderzoek (allogeen) (n=61). Bij in totaal 11 patiënten (18%) trad een a-GVHD op. De incidentie van a-GVHD graad I - II was 13% (8/61), de incidentie van graad III - IV was 5% (3/61). De acute GVHD werd bij 3 patiënten als ernstig beoordeeld. Van chronische GVHD (c-GVHD) is verslag gedaan als deze ernstig was of de oorzaak van overlijden; bij 3 patiënten werd dit als doodsoorzaak aangegeven.

Infecties en parasitaire aandoeningen:

39% van de patiënten (40/103) had last van één of meer infecties en hiervan werd 83% (33/40) als licht of matig beoordeeld. Bij 1% (1/103) trad een fatale pneumonie op en de pneumonie was levensbedreigend bij 3% van de patiënten. Andere infecties werden bij 3% van de patiënten als ernstig beoordeeld. Koorts kwam voor bij 87% van de patiënten; deze was licht tot matig bij 84% en hoog bij 3% van de patiënten. 47% van de patiënten had last van koude rillingen die licht tot matig waren bij 46% en ernstig bij 1% van de patiënten.

Lever- en galaandoeningen:

Bij 15% van de ernstige bijwerkingen was er sprake van leververgiftiging. Een HVOD is na de transplantatie een bekende potentiële complicatie van een voorbereidende behandeling. Bij zes van de 103 patiënten (6%) trad een HVOD op. HVOD kwam voor bij: 8,2% (5/61) van de allogene patiënten (en was fataal bij 2 patiënten) en 2,5% (1/42) van de autologe patiënten. Ook verhoogde bilirubine (n=3) en verhoogde AST (n=1) kwamen voor. Twee van de hiervoor genoemde vier patiënten met een ernstige serumhepatotoxiciteit behoorden tot de patiënten met een gediagnosticeerde HVOD.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Bij de onderzoeken met Busilvex trad bij één patiënt een acute ARDS (acute respiratory distress syndrome) op met daaropvolgend respiratoir falen, geassocieerd met interstitiële longfibrose, met fatale afloop.

Pediatrie patiënten

Gegevens over bijwerkingen zijn afkomstig van het klinische onderzoek met pediatrie patiënten (n = 55). Ernstige vergiftigingsverschijnselen ten aanzien van lever en ademhaling zijn beoordeeld als verwachte consequenties van de voorbereidende behandeling en de transplantatie.

Immuunsysteemaandoeningen:

De incidentiegegevens over acute graft versus host disease (a-GVHD) zijn verzameld bij allogene patiënten (n = 28). Bij in totaal 14 patiënten (50 %) trad een a-GVHD op. De incidentie van a-GVHD graad I - II was 46,4 % (13/28), de incidentie van graad III - IV was 3,6 % (1/28). Van chronische GVHD is alleen verslag gedaan als dit de oorzaak van overlijden was; 1 patiënt overleed 13 maanden na de transplantatie.

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Infecties (gedocumenteerde en niet-gedocumenteerde febriele neutropenie) kwamen voor bij 89% van de patiënten (49/55). Een geringe tot matige koorts werd gemeld bij 76 % van de patiënten.

Lever- en galaandoeningen:

Graad 3 verhoogde transaminases kwamen voor bij 24 % van de patiënten.

Veno-occlusieve aandoeningen (VOD) kwamen voor bij 15 % (4/27) en 7 % (2/28) van de autologe, respectievelijk allogene transplantaties. De waargenomen VOD was niet fataal of ernstig en herstelde in alle gevallen.

Busilvex in combinatie met fludarabine (FB)

Bij volwassenen

De veiligheid van Busilvex in combinatie met fludarabine (FB) is onderzocht door middel van een evaluatie van bijwerkingen gemeld in gepubliceerde gegevens van klinische studies in RIC regime. In deze studies kregen in totaal 1574 patiënten FB als verminderde intensiteit conditionering (RIC) regime voorafgaand aan een hematopoëtische stamceltransplantatie.

Myelosuppressie en immunosuppressie waren de gewenste therapeutische effecten van het conditioneringsregime en werden dus niet beschouwd als bijwerkingen.

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Het optreden van infectieuze episodes of reactivering van opportunistische infectieuze agentia weerspiegelt vooral de immuunstatus van de patiënt die een conditioneringsregime krijgt.

De meest frequent voorkomende infectieuze bijwerkingen waren Cytomegalovirus (CMV) reactivatie [spreiding: 30,7% - 80,0%], Epstein-Barr Virus (EBV) reactivatie [spreiding: 2,3% - 61%], bacteriële infecties [spreiding: 32,0% - 38,9%] en virale infecties [spreiding: 1,3% - 17,2%].

Maagdarmstelselaandoeningen:

De hoogste frequentie van nausea en braken was 59,1% en de hoogste frequentie van stomatitis was 11%.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Er is gesuggereerd dat conditioneringsregimes met fludarabine geassocieerd werden met hogere incidentie van opportunistische infecties na transplantatie wegens het immunosuppressieve effect van fludarabine. Late hemorragische cystitis optredend 2 weken na transplantatie zijn waarschijnlijk gerelateerd aan virale infectie / reactivering. Hemorragische cystitis, waaronder ook hemorragische cystitis veroorzaakt door virale infecties, werd gemeld met een spreiding tussen 16% en 18,1%.

Lever- en galaandoeningen:

VOD werd gemeld met een spreiding tussen 3,9% en 15,4%.

De aan de behandeling gerelateerde mortaliteit/non-recidive mortaliteit (TRM/NRM) gemeld tot 100 dagen na transplantatie werd ook onderzocht door middel van een evaluatie van gepubliceerde gegevens uit klinische studies en werd beschouwd als overlijden mogelijk te wijten aan secundaire bijwerkingen na HPCT en niet gerelateerd aan de recidive/progressie van de onderliggende hematologische maligniteiten.

De meest voorkomende oorzaken van gerapporteerde TRM/NRM's waren infectie/sepsis, GVHD, longaandoeningen en orgaanfalen.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen uit postmarketingonderzoek zijn in de tabellen opgenomen met als frequentie 'niet bekend'.

Busilvex in combinatie met cyclofosfamide of melfalan

Onderstaand worden de bijwerkingen vermeld die zowel bij volwassenen als pediatrie patiënten in meer dan een enkel geval zijn voorgekomen, per systeem/orgaanklasse en per frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rhinitis Pharyngitis			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie Trombocytopenie Febriële neutropenie Anemie Pancytopenie			
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reactie			
Endocriene aandoeningen				Hypogonadisme **
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia Hyperglykemie Hypocalciëmie Hypokaliëmie Hypomagnesemie Hypofosfatemie	Hyponatremie		
Psychische stoornissen	Angst Depressie Slapeloosheid	Verwarring	Delirium Nervositeit Hallucinaties Agitatie	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid		Epileptische aanvallen Encefalopatie Cerebrale bloeding	
Oogaandoeningen				Cataract Verdunning van de cornea Aandoeningen van de lens***
Hartaandoeningen	Tachycardie	Aritmie Atriumfibrilleren Cardiomegalie Pericardiale effusie Pericarditis	Ventriculaire extrasystoles Bradycardie	
Bloedvataandoeningen	Hypertensie Hypotensie Trombose Vasodilatatie		Trombose van dijbeenslagader Capillair leak-syndroom	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspnoe Epistaxis Hoest Hikken	Hyperventilatie Ademnood Alveolaire bloedingen Astma Atelectase Pleurale effusie	Hypoxie	Interstitiële longziekte**

Maagdarmsstelselaandoeningen	Stomatitis Diarree Buikpijn Misselijkheid Braken Dyspepsie Ascites Constipatie Anaal ongemak	Hematemese Ileus Oesophagitis	Bloedingen van het maagdarmsstelsel	Hypoplasie van de tanden**
Lever- en galaandoeningen	Hepatomegalie Geelzucht	Veno-occlusieve leveraandoening*		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag Pruritus Alopecie	Vervellen van de huid Erytheem Pigmentatiestoornissen		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie Rugpijn Arthralgie			
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie Oligurie	Hematurie Matige nierinsufficiëntie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Voortijdige menopauze Ovariumfalen **
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie Koude rillingen Koorts Pijn aan de borst Oedeem Oedeem algemeen Pijn Pijn of ontsteking op de plaats van de injectie Mucositis			
Onderzoeken	Verhoogde transaminases Verhoogde bilirubine Verhoogde GGT Verhoogde alkalische fosfatase Gewichtstoename Afwijkende ademgeluiden Verhoogde creatinine	Verhoogde Bun Verminderde ejectionfractie		

* Veno-occlusieve leveraandoening komt frequenter voor in de pediatrische populatie.

** Gemeld postmarketing met IV busulfan

*** Gemeld postmarketing met orale busulfan

Busilvex in combinatie met fludarabine (FB)

De incidentie van alle bijwerkingen in onderstaande tabel is gedefinieerd volgens de hoogste incidentie, waargenomen in gepubliceerde klinische studies in RIC regime waarbij de populatie die met FB werd behandeld duidelijk geïdentificeerd was, ongeacht de schema's van busulfan toedieningen en eindpunten. Bijwerkingen, voorkomend in meer dan een geïsoleerd geval, worden hieronder vermeld, naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend*
Infecties en parasitaire aandoeningen	Virale infectie CMV-reactivatie EBV-activatie Bacteriële infectie	Invasieve schimmelinfectie Longinfectie	Hersenabces Cellulitis Sepsis
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Febriële neutropenie
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Hypoalbuminemie Stoornis in elektrolyten- huishouding Hyperglykemie		Anorexia
Psychische stoornissen			Agitatie Verwardheid Hallucinatie
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn Zenuwstelselaandoeningen (Niet elders geklasseerd)	Hersenbloeding Encefalopathie
Hartaandoe- ningen			Atriumfibrillatie
Bloedvataan- doeningen		Hypertensie	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Pulmonaire bloeding	Ademnood
Maagdarm- stelselaan- doeningen	Misselijkheid Braken Diarree Stomatitis		Maagdarm- bloedingen Hypoplasie van de tanden*
Lever- en galaandoenin- gen	Veno-occlusieve leveraan- doening		Geelzucht Leverstoornissen
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Rash	
Nier- en urine- aandoeningen	Hemorragische cystitis**	Renale disfunctie	Oligurie
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen	Mucositis		Asthenie Oedeem Pijn
Onderzoeken	Verhoogde	Verhoogde	Verhoogde LDH in

	transaminases Verhoogde bilirubine Verhoogde alkalische fosfatase	creatinine	bloed Verhoogd urinezuur in bloed Verhoogd ureum in bloed Verhoogde GGT Gewichtstoename
--	---	------------	---

* gemeld in postmarketingervaringen

** met inbegrip van hemorragische cystitis veroorzaakt door virale infectie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Het belangrijkste toxische effect is een sterke myeloablatie en pancytopenie, maar ook het centrale zenuwstelsel, lever, longen en maagdarmkanaal kunnen worden aangetast.

Er bestaat geen bekend antidotum voor Busilvex, anders dan hemopoëtische stamceltransplantatie. Als er geen hemopoëtische stamceltransplantatie zou worden uitgevoerd, zou de aanbevolen dosis Busilvex een overdosis zijn. De hematologische status moet nauwkeurig worden gecontroleerd en indien geïndiceerd moeten krachtige ondersteunende maatregelen worden genomen.

Er is tweemaal gemeld dat busulfan kan worden gedialyseerd; bij overdosering moet de mogelijkheid van dialyse dus worden overwogen. Omdat busulfan gemetaboliseerd wordt via conjugatie met glutathion kan gedacht worden aan het toedienen van glutathion.

Er moet rekening mee worden gehouden dat er bij een overdosis Busilvex eveneens sprake is van een verhoogde blootstelling aan DMA. Bij de mens waren de belangrijkste toxische effecten hepatotoxiciteit en effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS). De meer ernstige bijwerkingen worden voorafgegaan door aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Er is geen bekend specifiek antidotum voor een overdosis DMA. Bij een overdosis bestaat de behandeling onder meer uit algemeen ondersteunende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Alkylsulfonaten, ATC-code: L01AB01.

Werkingsmechanisme

Busulfan is een krachtige cytotoxische en bifunctioneel alkylerende stof. In waterige media ontstaan door het loslaten van de methaansulfonaatgroepen koolstofionen die het DNA kunnen alkyleren; dit wordt beschouwd als een belangrijk fysiologisch mechanisme voor het cytotoxische effect van het middel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Busilvex in combinatie met cyclofosfamide

Bij volwassenen

De gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Busilvex, in combinatie met cyclofosfamide bij de BuCy2-behandeling voorafgaand aan conventionele allogene en/of autologe HPCT, zijn afkomstig uit twee klinische onderzoeken (OMC-BUS-4 en OMC-BUS-3).

Er zijn twee prospectieve, open label, fase II onderzoeken, met één arm, zonder controlegroep, uitgevoerd met patiënten met een hematologische aandoening, waarbij het merendeel van de patiënten een gevorderd stadium van de aandoening had.

Tot de aandoeningen behoorden acute leukemie na de eerste remissie, in het eerste of volgende recidief, in eerste remissie (hoog risico), of met een niet geslaagde inductie; chronische myelogene leukemie in een chronisch of gevorderd stadium: primair refractaire of resistent recidieve morbus Hodgkin of non-Hodgkin-lymfoom, en myelodysplastisch syndroom.

De patiënten kregen busulfan toegediend in doses van 0,8 mg/kg, elke 6 uur een intraveneuze infusie, tot een totaal van 16 doses, gevolgd door cyclofosfamide, 60 mg/kg, eenmaal per dag gedurende twee dagen (BuCy2-behandeling).

In deze onderzoeken waren de primaire parameters voor de beoordeling van de werkzaamheid de myeloablatie, het aanslaan, het recidief en de overleving.

In beide onderzoeken kregen alle patiënten 16 van 16 doses Busilvex toegediend. Er werden geen patiënten uit het onderzoek genomen vanwege met Busilvex verbandhoudende bijwerkingen.

Bij alle patiënten trad een sterke myelosuppressie op. De tijd tot een absolute neutrofielentelling (ANC) hoger dan $0,5 \times 10^9/l$ was 13 dagen (spreiding 9 tot 29 dagen) bij de allogene patiënten (OMC-BUS 4) en 10 dagen (spreiding 8 tot 19 dagen) bij de autologe patiënten (OMC-BUS 3).

Alle evalueerbare patiënten sloegen aan. Er is geen sprake van primaire of secundaire transplantatrejectie.

Bij patiënten met een allotransplantatie was de algehele mortaliteit en non-recidiefmortaliteit bij +100 dagen na de transplantatie 13% (8/61), respectievelijk 10% (6/61). In dezelfde periode waren er in de autologe groep geen gevallen van overlijden.

Pediatrie patiënten

De gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Busilvex in combinatie met cyclofosfamide bij de BuCy4-behandeling, of in combinatie met melfalan bij de BuMel-behandeling, voorafgaand aan conventionele allogene en/of autologe HPCT, zijn afkomstig van het klinische onderzoek F60002 IN 101 G0. De patiënten kregen de in rubriek 4.2 genoemde dosering.

Bij alle patiënten trad een sterke myelosuppressie op. De tijd tot een absolute neutrofielentelling (ANC) hoger dan $0,5 \times 10^9/l$ was 21 dagen (spreiding 12 tot 47 dagen) bij de allogene patiënten en 11 dagen (spreiding 10 tot 15 dagen) bij de autologe patiënten. Alle kinderen sloegen aan. Er is geen sprake van primaire of secundaire transplantatrejectie. Bij 93% van de allogene patiënten was sprake van een volledig chimerisme. Er waren geen behandelinggerelateerde overlijdens in de eerste 100 dagen na de transplantatie en tot één jaar na de transplantatie.

Busilvex in combinatie met fludarabine (FB)

Bij volwassenen

De gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Busilvex in combinatie met fludarabine (FB), voorafgaand aan allogene HPCT, zijn afkomstig van het literatuuronderzoek van 7 gepubliceerde studies bij 731 patiënten met myeloïde en lymfoïde maligniteiten, die een eenmaaldaagse behandeling met intraveneuze busulfaninfusie in plaats van vier doses per dag rapporteerden.

De patiënten kregen een conditioneringsregime gebaseerd op de toediening van fludarabine, onmiddellijk gevolgd door een eenmalige dagelijkse dosis van 3,2 mg/kg busulfan over 2 of 3 opeenvolgende dagen. De totale dosis busulfan per patiënt lag tussen 6,4 mg/kg en 9,6 mg/kg. De FB combinatie liet een voldoende myeloablatie toe, aangepast door de intensiteit van het conditioneringsregime door het aanpassen van het aantal dagen van infusie met busulfan. Snel en volledig aanslaan werd in de meeste studies bij 80-100 % van de patiënten gerapporteerd. Een meerderheid van de publicaties meldde een compleet donorchimerisme op dag +30 voor 90-100% van de patiënten. De langetermijnresultaten bevestigden dat de werkzaamheid werd gehandhaafd zonder onverwachte effecten.

Gegevens van een onlangs voltooide prospectieve multicenter fase 2-studie met 80 patiënten, van 18 tot 65 jaar, gediagnosticeerd met verschillende hematologische maligniteiten die allo-HCT ondergingen met een FB (3 dagen Busilvex) verminderde intensiteit conditioneringsregime, kwamen

beschikbaar. In deze studie sloegen alle patiënten aan, behalve één, bij een mediaan van 15 (spreiding 10-23) dagen na allo-HCT. De cumulatieve incidentie van herstel van de neutrofielen op dag 28 was 98,8% (95% BI, 85,7-99,9%). Aanslaan van bloedplaatjes gebeurde na een mediane duur van 9 (spreiding 1-16) dagen na allo-HCT.

De 2-jaars OS bedroeg 61,9% (95% BI, 51,1-72,7%). Na 2 jaar was de cumulatieve incidentie van NRM 11,3% (95% BI, 5,5-19,3%) en die van terugval of progressie van allo-HCT was 43,8% (95% BI, 31,1-55,7%). De Kaplan-Meier schatting van DFS op 2 jaar was 49,9% (95% BI, 32,6-72,7).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Busilvex is onderzocht. De gegevens over de biotransformatie en de eliminatie zijn gebaseerd op orale busulfan.

Farmacokinetiek bij volwassenen

Absorptie

De farmacokinetiek van intraveneuze busulfan is onderzocht bij 124 evalueerbare patiënten, na in totaal 16 doses, gegeven via 2 uur durende intraveneuze infusen, verdeeld over vier dagen. Na intraveneuze infusie van busulfan is de dosis onmiddellijk en volledige beschikbaar. Bij volwassen patiënten bij wie orale en intraveneuze doses busulfan werden toegediend van respectievelijk 1 mg/kg en 0,8 mg/kg, werden vergelijkbare plasmaconcentraties gemeten. Bij een farmacokinetische populatieanalyse, uitgevoerd op 102 patiënten, is een lage inter-(CV=21%) en intra-(CV=12%) patiëntvariabiliteit van de blootstelling aan busulfan gemeten.

Distributie

Het eindvolume van de distributie V_z lag tussen 0,62 en 0,85 l/kg.

Hoewel deze concentraties waarschijnlijk onvoldoende zijn voor een anti-neoplastisch effect is de busulfanconcentratie in de cerebrospinale vloeistof vergelijkbaar met die in het plasma.

De reversibele binding aan plasma-eiwitten was ongeveer 7% terwijl de irreversibele binding, voornamelijk aan albumine, ongeveer 32% was.

Biotransformatie

Busulfan wordt vooral gemetaboliseerd via conjugatie met glutathion (zowel spontaan als via tussenkomst van glutathion-S-transferase). Het glutathionconjugaat wordt vervolgens in de lever verder gemetaboliseerd via oxidatie. Waarschijnlijk draagt geen van de metaboliëten significant bij aan de werkzaamheid of toxiciteit.

Eliminatie

De volledige klaring in het plasma was 2,25 - 2,74 ml/min/kg. De terminale halfwaardetijd was 2,8 - 3,9 uur.

Ongeveer 30% van de toegediende doses werd in de loop van 48 uur uitgescheiden via de urine, waarvan ongeveer 1% ongewijzigde busulfan. De eliminatie via de ontlasting is verwaarloosbaar. De achtergrond voor het onvolledige herstel is wellicht een irreversibele proteïnebinding. Mogelijk is er een bijdrage van lang in het lichaam verblijvende metaboliëten.

Lineariteit

De dosisafhankelijke toename van de blootstelling aan busulfan is bepaald door middel van intraveneuze busulfan tot maximaal 1 mg/kg.

Vergeleken met de viermaaldaagse behandeling, wordt de eenmaaldaagse behandeling gekenmerkt door een hogere piekconcentratie, geen geneesmiddelaccumulatie en een langere wash-outperiode (zonder circulerende busulfanconcentratie) tussen opeenvolgende toedieningen. Literatuuronderzoek maakt een vergelijking mogelijk van de PK-series, uitgevoerd hetzij binnen dezelfde studie, hetzij tussen studies, en toonde ongewijzigde dosis-onafhankelijke PK-parameters, ongeacht de dosering of het toedieningsschema. Het lijkt erop dat de aanbevolen dosis intraveneuze busulfan, toegediend hetzij als een individuele infusie (3,2 mg/kg), hetzij in 4 verdeelde infusies (0,8 mg/kg), gelijkwaardige dagelijkse plasmablootstelling met gelijkaardige inter- en intra-patiënt variabiliteit gaf. Hierdoor wordt de controle van de AUC van intraveneuze busulfan binnen het therapeutisch venster niet gewijzigd en werd een gelijkaardige doelgerichte behandeling tussen de twee schema's aangetoond.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

De literatuur betreffende busulfan suggereert een therapeutisch AUC-venster tussen 900 en 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$ per toediening (equivalent aan een dagelijkse blootstelling tussen 3600 en 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuut}$). Bij klinische onderzoeken met intraveneuze busulfan, toegediend als 0,80 mg/kg vier keer per dag, bleef 90% van de AUC van de patiënten onder de bovengrens van de AUC (1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$) en bij tenminste 80% bleef deze binnen het beoogde therapeutische venster (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). Een gelijkaardig doelpercentage wordt bereikt met de dagelijkse toediening van 3600 – 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuut}$ na toediening van intraveneuze busulfan 3,2 mg/kg eenmaal per dag.

Bijzondere populaties

Verminderde lever- of nierfunctie

De effecten van nierstoornissen op de beschikbaarheid van intraveneuze busulfan zijn niet onderzocht. De effecten van leverstoornissen op de beschikbaarheid van intraveneuze busulfan zijn niet onderzocht. Toch kan het risico van levertoxiciteit bij deze populatie verhoogd zijn. De beschikbare gegevens over intraveneuze busulfan bij patiënten ouder dan 60 jaar leveren geen aanwijzingen voor het feit dat de leeftijd van invloed is op de klaring van busulfan.

Pediatrische patiënten

Er is een continue spreiding van de klaring van 2,49 tot 3,92 ml/minuut/kg bij kinderen in de leeftijd van < 6 maanden tot 17 jaar bewezen. De terminale halfwaardetijd lag tussen 2,26 en 2,52 uur. De inter- en intrapatiëntvariabiliteit van de plasmablootstelling was lager dan respectievelijk 20% en 10%.

Een farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd in een cohort van 205 kinderen, adequaat verdeeld met betrekking tot lichaamsgewicht (3,5 tot 62,5 kg), biologische en ziekte- (kwaadaardig en niet kwaadaardig) kenmerken, dusdanig representatief voor de hoge heterogeniteit van kinderen die HPCT ondergaan. Deze studie toonde aan dat lichaamsgewicht de dominante covariabele was om de farmacokinetische variabiliteit van busulfan bij kinderen te verklaren, boven lichaamsoppervlak of leeftijd.

De aanbevolen dosering voor kinderen zoals beschreven in rubriek 4.2 zorgde ervoor dat meer dan 70% en tot 90% van de kinderen ≥ 9 kg het therapeutisch venster (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$) bereikten. Er werd echter een hogere variabiliteit waargenomen bij kinderen < 9 kg, waardoor 60% van de kinderen het therapeutisch venster (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$) bereikte. Voor de 40% van de kinderen < 9 kg die de doelstelling niet haalden, was de AUC gelijk verdeeld onder en boven de doellimieten, namelijk 20% elk < 900 en > 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$ na 1 mg/kg. In dit opzicht kan monitoring van de plasmaconcentraties busulfan (therapeutic drug monitoring) voor dosisaanpassing het busulfan doelbereik voor kinderen < 9 kg verbeteren, vooral bij extreem jonge kinderen en pasgeborenen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties:

Het feit dat het aanslaan bij alle patiënten in de fase II-trials succesvol was, duidt erop dat de beoogde AUCs juist waren. Het voorkomen van VOD was niet gerelateerd aan overblootstelling. Er werd een farmacokinetische/farmacodynamische relatie waargenomen tussen stomatitis en AUCs bij autologe patiënten en tussen verhoging van bilirubine en AUCs in een gecombineerde autologe en allogene patiëntenanalyse.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Busulfan is mutageen en clastogeen. Busulfan is mutageen gebleken bij *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* en gerst. Busulfan induceerde zowel *in vitro* (knaagdiercellen en menselijke cellen) als *in vivo* (knaagdieren en mensen) chromosomale afwijkingen. In cellen van patiënten die orale busulfan kregen, zijn verschillende chromosoomafwijkingen vastgesteld.

Busulfan behoort tot een klasse stoffen die op basis van het werkingsmechanisme ervan potentieel carcinogeen zijn. Op basis van de *in vivo* onderzoek op mensen verkregen gegevens is busulfan door de IARC geclassificeerd als een menselijk carcinogeen. De WHO heeft vastgesteld dat er een causaal verband is tussen de blootstelling aan busulfan en kanker. De resultaten bij proefdieren ondersteunen

het carcinogene potentieel van busulfan. Na intraveneuze toediening van busulfan bij muizen was er een significant verhoogde incidentie van thymus- en ovariumtumoren.

Busulfan is teratogeen bij ratten, muizen en konijnen. Optredende misvormingen en afwijkingen waren o.a. belangrijke veranderingen in het skeletspierstelsel, gewichtstoename en lichaamsomvang. Bij zwangere ratten veroorzaakte busulfan steriliteit bij zowel mannelijk als vrouwelijk nageslacht door het ontbreken van kiemcellen in de testes en de ovaria. Er is aangetoond is dat busulfan steriliteit bij knaagdieren veroorzaakte. Busulfan verminderde het aantal oöcyten bij vrouwelijke ratten en veroorzaakte steriliteit bij mannelijke ratten en hamsters.

Herhaalde doses DMA veroorzaakten tekenen van levertoxiciteit, met als eerste aanwijzing een verhoging van de klinische serumenzymen, gevolgd door histopathologische afwijkingen in de hepatocyten. Hogere doses kunnen levernecrose veroorzaken en na een enkelvoudige hoge blootstelling kunnen leverbeschadigingen optreden.

DMA is teratogeen bij ratten. Doses van 400 mg/kg/dag DMA die tijdens de organogenese werden toegediend veroorzaakten significante ontwikkelingsafwijkingen. De misvormingen omvatten onder meer ernstige afwijkingen van het hart en/of de grote bloedvaten: een gemeenschappelijke truncus arteriosus en een afwezige ductus arteriosus, coarctatie van de truncus pulmonalis en de longslagaders, intraventriculaire defecten van de hart. Andere vaak voorkomende afwijkingen waren een gespleten gehemelte, anasarca en skeletafwijkingen van de wervels en ribben. DMA vermindert de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke knaagdieren. Een enkele s.c. dosis van 2,2 g/kg, toegediend op de 4e dag van de zwangerschap, beëindigde die zwangerschap bij 100% van de onderzochte hamsters. Bij ratten veroorzaakte een gedurende negen dagen dagelijks gegeven dosis van 450 mg/kg DMA een stilstand van de spermatogenese.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dimethylacetamide
Macrogol 400.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

Gebruik voor Busilvex geen polycarbonaat spuiten.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacons: 3 jaar.

Verdunde oplossing:

De chemische en fysische stabiliteit na verdunning in glucose 5% of natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) is aangetoond gedurende:

- 8 uur (inclusief infusietijd) na verdunning, indien bewaard bij 20 °C ± 5 °C.
- 12 uur na verdunning, indien bewaard bij 2 °C – 8 °C, gevolgd door 3 uur bewaren bij 20 °C ± 5 °C (inclusief infusietijd).

Microbiologisch gezien dient het product meteen na verdunning gebruikt te worden. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaartijden- en condities tot aan het gebruik bij de gebruiker; als de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde

aseptische condities zouden deze tijden en omstandigheden normalerwijze niet langer of slechter mogen zijn dan hiervoor genoemd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2°C – 8°C).

De verdunde oplossing niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie in heldere type I glazen injectieflacons met butylrubberen stop, bedekt met een paarse flip-off aluminium verzegeling.

Multiverpakking met 8 (2 verpakkingen van 4) injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiden van Busilvex

Werk volgens de specifieke procedures voor het verwerken en verwijderen van geneesmiddelen tegen kanker.

Werk bij alle handelingen waarbij het middel wordt overgebracht strikt aseptisch, bij voorkeur m.b.v. een afzuiging met een verticale laminaire luchtstroom.

Net als andere cytotoxische samenstellingen moeten Busilvex-oplossingen voorzichtig worden verwerkt en bereid.

- Het gebruik van handschoenen en beschermende kleding wordt aanbevolen.
- Was huid of slijmvliezen onmiddellijk goed met water als Busilvex of een verdunde Busilvexoplossing daarmee in aanraking is gekomen.

Berekening van de hoeveelheden te verdunnen Busilvex en oplosmiddel

Busilvex moet voorafgaand aan het gebruik worden verdund met ofwel een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of een 5% glucoseoplossing voor injectie.

De hoeveelheid oplosmiddel dient 10 maal het volume Busilvex te zijn, zodat de eindconcentratie busulfan ongeveer 0,5 mg/ml bedraagt. Voorbeeld:

De toe te dienen hoeveelheid Busilvex en oplosmiddel worden als volgt berekend: voor een patiënt met een lichaamsgewicht van Y kg:

- Hoeveelheid Busilvex:

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

Y: lichaamsgewicht van de patiënt in kg

D: dosis Busilvex (zie rubriek 4.2)

- Hoeveelheid oplosmiddel:

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

Voeg voor de bereiding van de eindoplossing voor intraveneuze infusie (A) ml Busilvex toe aan (B) ml oplosmiddel (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucoseoplossing voor injectie 5%).

Bereiding van de intraveneuze oplossing voor infusie

- Busilvex dient bereid te worden door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, met behulp van steriele transfertechnieken. Gebruik een spuit (niet van polycarbonaat) voorzien van een naald:
 - het berekende volume Busilvex dient uit de injectieflacon gezogen te worden,
 - de inhoud van de spuit dient in een intraveneuze zak (of spuit) overgebracht te worden die al de berekende hoeveelheid van het gekozen oplosmiddel bevat. Busilvex dient altijd toegevoegd te worden aan het oplosmiddel; voeg geen oplosmiddel toe aan Busilvex. Busilvex dient niet in een intraveneuze zak zonder natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) of glucoseoplossing voor injectie (5%) gedaan te worden.
- De verdunde oplossing dient goed gemengd te worden door deze meermaals te keren. Na verdunning bevat 1 ml van de oplossing voor intraveneuze infusie 0,5 mg busulfan.

Verdunde Busilvex is een heldere kleurloze oplossing.

Instructies voor gebruik

Spoel de katheterslang voor en na elk infuus met ongeveer 5 ml natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) of glucoseoplossing voor injectie (5%).

Het overgebleven geneesmiddel mag niet in de katheterslangen gespoeld worden, aangezien een snelle infusie van Busilvex niet onderzocht is en niet wordt aanbevolen.

De totale voorgeschreven dosis Busilvex dient in 2 of 3 uur toegediend te worden, afhankelijk van het voorbereidend regime.

Geringe hoeveelheden kunnen gedurende 2 uur worden toegediend met elektrische spuiten. In dat geval moeten infuussets worden gebruikt met een gering eigen volume (0,3 - 0,6 ml), die voor het begin van het daadwerkelijke Busilvex-infuus gevuld zijn met oplossing van het geneesmiddel; daarna moet gespoeld worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie of glucose (5%) oplossing voor injectie.

Het infuus mag niet toegediend worden samen met een andere intraveneuze oplossing.

Polycarbonaat spuiten dienen niet gebruikt te worden in combinatie met Busilvex.

Uitsluitend voor enkelvoudig gebruik. Er mag uitsluitend een heldere oplossing worden gebruikt, zonder vaste deeltjes.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische geneesmiddelen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pierre Fabre Médicament
45, Place Abel Gance
F-92654 Boulogne Billancourt cedex
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/254/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 juli 2003
Datum van laatste verlenging: 08 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pierre Fabre Médicament Production
Site Aquitaine Pharm International
Avenue du Béarn -Idron
F-64320
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD MET BLUE BOX

{doosje met 8 injectieflacons van 10 ml}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Busilvex 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
busulfan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Één ml concentraat bevat 6 mg busulfan en na verdunning is de concentratie 0,5 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Elke injectieflacon bevat dimethylacetamide en macrogol 400.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
Multiverpakking: 8 (2 verpakkingen van 4) injectieflacons van 10 ml
60 mg per injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik (IV)
Moet voor gebruik worden verdund.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxische stof: met voorzichtigheid behandelen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
De bijsluiter lezen voor de houdbaarheid van het verdunde geneesmiddel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast (2°C – 8°C).



10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pierre Fabre Médicament
45, Place Abel Gance
F-92654 Boulogne Billancourt cedex
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/254/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD ZONDER BLUE BOX

{doosje met 4 injectieflacons van 10 ml}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Busilvex 6 mg/ml
busulfan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

60 mg

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat
4 injectieflacons van 10 ml. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik (IV)
Moet voor gebruik worden verdund.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast (2°C – 8°C).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/254/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

{10 ml type I glazen injectieflacon}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Busilvex 6 mg/ml steriel concentraat
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

60 mg/10 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Busilvex 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie busulfan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Busilvex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Busilvex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Busilvex bevat de werkzame stof busulfan, behorend tot een groep geneesmiddelen die alkylerende stoffen worden genoemd. Voordat de transplantatie plaatsvindt, vernietigt Busilvex het oorspronkelijke beenmerg.

Busilvex wordt bij volwassenen, pasgeborenen, kinderen en adolescenten gebruikt als **behandeling voorafgaand aan een transplantatie**.

Bij volwassenen wordt Busilvex gebruikt in combinatie met cyclofosfamide of fludarabine.

Bij pasgeborenen, kinderen en adolescenten wordt Busilvex gebruikt in combinatie met cyclofosfamide of melfalan.

Dit voorbereidende middel wordt gegeven voordat u een transplantatie krijgt met ofwel beenmerg ofwel hemopoëtische stamcellen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of u denkt dat u mogelijk zwanger bent.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Busilvex is een krachtig cytotoxisch geneesmiddel dat een sterke afname van bloedcellen veroorzaakt. Bij de aanbevolen dosis is dit het beoogde effect. Tijdens de behandeling wordt u daarom nauwkeurig onder controle gehouden.

Na het gebruik van Busilvex is er mogelijk een verhoogd risico op het later ontstaan van andere maligniteiten.

Waarschuw uw arts in de volgende gevallen:

- als u lever-, nier-, hart- of longklachten hebt,
- als u eerder epileptische aanvallen hebt gehad,
- als u op dit moment andere geneesmiddelen gebruikt.

Er kunnen gevallen optreden van bloedklontervorming in kleine aders na hematopoëtische celtransplantatie (HCT), met name wanneer u een hoge dosis van deze behandeling krijgt in combinatie met andere geneesmiddelen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Busilvex nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Busilvex kan een wisselwerking hebben met andere geneesmiddelen.

Extra voorzichtigheid is geboden als u itraconazol en metronidazol (bij bepaalde soorten infecties) of ketobemidon (een pijnstiller) gebruikt, want daardoor kunnen de bijwerkingen verergeren.

Wees voorzichtig met het gebruik van paracetamol gedurende 72 uur voorafgaand aan en tijdens de toediening van Busilvex.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u met Busilvex wordt behandeld. Vrouwen mogen tijdens de behandeling met Busilvex en 6 maanden daaropvolgend niet zwanger zijn.

Vrouwen dienen borstvoeding voorafgaand aan de behandeling met Busilvex te beëindigen.

Zorg voor een afdoende anticonceptie als een van beide partners wordt behandeld met Busilvex.

Na de behandeling met busulfan kunt u mogelijk niet meer zwanger worden (onvruchtbaarheid). Als u zich zorgen maakt over het krijgen van kinderen, bespreek dit dan voor de behandeling met uw arts. Busilvex kan ook menopauzeklachten veroorzaken en bij pre-adolescente meisjes kan verhinderd worden dat de puberteit op gang komt.

Aan met Busilvex behandelde mannen wordt geadviseerd tijdens de behandeling en zes maanden daaropvolgend geen kinderen te verwekken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dosering en toediening:

De dosis Busilvex wordt berekend aan de hand van uw lichaamsgewicht.

Bij volwassenen:

Busilvex in combinatie met cyclofosfamide:

- De aanbevolen dosis Busilvex is 0,8 mg/kg
- Elke infusie zal 2 uur duren
- Busilvex zal toegediend worden om de 6 uur gedurende 4 opeenvolgende dagen voorafgaand aan de transplantatie.

Busilvex in combinatie met fludarabine:

- De aanbevolen dosis Busilvex is 3,2 mg/kg
- Elke infusie zal 3 uur duren
- Busilvex zal eenmaal per dag toegediend worden gedurende 2 of 3 opeenvolgende dagen voorafgaand aan de transplantatie.

Bij pasgeborenen, kinderen en adolescenten (0 tot 17 jaar):

De aanbevolen dosis Busilvex in combinatie met cyclofosfamide of melfalan is gebaseerd op uw lichaamsgewicht en ligt tussen 0,8 en 1,2 mg/kg.

- Elke infusie zal 2 uur duren
- Busilvex zal toegediend worden om de 6 uur gedurende 4 opeenvolgende dagen voorafgaand aan de transplantatie.

Geneesmiddelen die u voorafgaand aan Busilvex krijgt:

Voordat u Busilvex krijgt, wordt u behandeld met

- anticonvulsieve geneesmiddelen waarmee epileptische aanvallen worden voorkomen (fenytoïne of benzodiazepinen) en
- anti-emetische geneesmiddelen die braken voorkomen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen:

De ernstigste bijwerkingen van de behandeling met Busilvex of de transplantatie kunnen de afname van de hoeveelheid circulerende bloedcellen (dit is een bedoeld effect van het geneesmiddel en is de voorbereiding op het transplantatie-infuus), infectie, leveraandoeningen zoals afsluiting van een leverader, graft versus host disease (het transplantaat valt uw lichaam aan) en longcomplicaties omvatten. Uw arts zal de bepaling van de bloedcellen en van de leverenzymen regelmatig controleren om afwijkingen te kunnen opsporen en behandelen.

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

Bloed: afname van de hoeveelheid circulerende bloedcellen (rode en witte) en bloedplaatjes. Infecties. **Zenuwstelsel:** slapeloosheid, angst, duizeligheid en depressie. **Voeding en stofwisseling:** gebrek aan eetlust, afname van de hoeveelheden magnesium, calcium, kalium, fosfaat, albumine in het bloed en verhoging van de bloedsuikerspiegel. **Hart:** snellere hartslag, hogere of lagere bloeddruk, vasodilatatie (verwijde bloedvaten) en stolsels. **Ademhaling:** ademnood, afscheiding uit de neus (rhinitis), keelpijn, hoest, hikken, neusbloedingen, afwijkende ademgeluiden. **Maag en darmen:** misselijkheid, ontsteking van het slijmvlies van de mond, braken, buikpijn, diarree, verstopping, zuurbranden, anaal ongemak, vloeistof in de buik. **Lever:** vergrote lever, geelzucht, blokkering van een leverader. **Huid:** uitslag, jeuk, haaruitval. **Spieren en botten:** pijn in de rug, spieren en gewrichten. **Nieren:** verhoogde uitscheiding van creatinine, ongemak bij het plassen en minder plassen en bloederige urine. **Algemeen:** koorts, hoofdpijn, zwakte, koude rillingen, pijn, allergische reactie, oedeem, algemene pijn of ontsteking op de plaats van de injectie, pijn aan de borst, ontsteking van slijmvliesen. **Onderzoeken:** verhoogde leverenzymen en gewichtstoename.

Vaak (kunnen voorkomen bij tot 1 op de 10 personen):

Zenuwstelsel: verwarring, zenuwstelselaandoeningen. **Voeding en stofwisseling:** lage natriumspiegel in het bloed. **Hart:** veranderingen en afwijkingen in het hartritme, vasthouden van vocht of ontsteking rond het hart, vermindering van het hartminuutvolume. **Ademhaling:** versnelde ademhaling, ademnood, alveolaire bloedingen, astma, collaps van kleine delen van de longen, vloeistof rond de longen. **Maag en darmen:** ontsteking van het slijmvlies van de slokdarm, verlamming van de darmen, bloedbraken. **Huid:** Afwijkend gekleurde huid, roodheid van de huid, vervellen van de huid. **Nieren:** toename van de hoeveelheid stikstofcomponenten in het bloed, matig verminderde nierfunctie, nieraandoening.

Soms (kunnen voorkomen bij tot 1 op de 100 personen):

Zenuwstelsel: delirium, nervositeit, hallucinaties, agitatie, afwijkende hersenfuncties, hersenbloeding en epileptische aanvallen. **Hart:** stolsels in de dijbeenslagader, extra hartslagen, langzamer slaan van het hart, diffuse lekkage van vloeistof uit de capillairen (kleine bloedvaten). **Ademhaling:** afname van de hoeveelheid zuurstof in het bloed. **Maag en darmen:** bloeding in de maag en/of de darmen.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Onvoldoende functioneren van de geslachtsklieren.

Lensaandoeningen met inbegrip van troebeling van de ooglens (cataract) en wazig zicht (verdunding van de cornea).

Menopauzale symptomen en vrouwelijke onvruchtbaarheid.
Hersenabces, ontsteking van de huid, algemene infectie.
Leveraandoeningen.
Verhoging van lactaat dehydrogenase in het bloed.
Verhoging van urinezuur en ureum in het bloed.
Onvolledige ontwikkeling van de tanden.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de injectieflacon en de doos na EXP.

Ongeopende injectieflacons:

Bewaren in een koelkast (2°C – 8°C).

Verdunde oplossing:

De chemische en fysische stabiliteit na verdunning in glucose 5% of natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) is aangetoond gedurende 8 uur (inclusief infusietijd) na verdunning, indien bewaard bij 20 °C ± 5 °C of 12 uur na verdunning, indien bewaard bij 2 °C – 8 °C, gevolgd door 3 uur bewaren bij 20 °C ± 5 °C (inclusief infusietijd).
Niet in de vriezer bewaren.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakkinge en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is busulfan. Eén ml concentraat bevat 6 mg busulfan (60 mg in de injectieflacon). Na verdunning: één ml oplossing bevat ongeveer 0,5 mg busulfan.
- De andere stoffen in dit middel zijn dimethylacetamide en macrogol 400.

Hoe ziet Busilvex eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Busilvex is een concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie en wordt geleverd in kleurloze glazen injectieflacons; elke injectieflacon bevat 60 mg busulfan.
Busilvex is beschikbaar in multiverpakkingen bestaande uit 2 verpakkingen met elk 4 injectieflacons. Na verdunning is Busilvex een heldere kleurloze oplossing.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pierre Fabre Médicament
45, Place Abel Gance
F-92654 Boulogne Billancourt cedex
Frankrijk

Fabrikant

Pierre Fabre Médicament Production, site Aquitaine Pharm International
Avenue du béarn
F-64320 Idron
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

<-----

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

BEREIDINGSHANDLEIDING**Busilvex 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie**

Busulfan

Lees deze handleiding aandachtig door voordat Busilvex wordt bereid en toegediend.

1. AFLEVERING

Busilvex wordt geleverd als heldere kleurloze oplossing in 10 ml injectieflacons van helder glas (type I). Voorafgaand aan de toediening moet Busilvex worden verdund.

2. AANBEVELING VOOR HET VEILIG VERWERKEN VAN HET MIDDEL

Werk volgens de specifieke procedures voor het verwerken en verwijderen van geneesmiddelen tegen kanker.

Werk bij alle handelingen waarbij het middel wordt overgebracht strikt aseptisch, bij voorkeur m.b.v. een afzuiging met een verticale laminaire luchtstroom.

Net als andere cytotoxische samenstellingen moeten Busilvex oplossingen voorzichtig worden verwerkt en bereid.

- Aanbevolen wordt handschoenen en beschermende kleding te dragen.
- Was huid of slijmvliezen onmiddellijk goed met water als Busilvex of een verdunde Busilvexoplossing daarmee in aanraking is gekomen.

Berekening van de hoeveelheden te verdunnen Busilvex en oplosmiddel

Busilvex moet voorafgaand aan het gebruik worden verdund met ofwel een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of een 5% glucoseoplossing voor injectie.

De hoeveelheid oplosmiddel dient 10 maal het volume Busilvex te zijn, zodat de eindconcentratie busulfan ongeveer 0,5 mg/ml bedraagt.

De toe te dienen hoeveelheid Busilvex en oplosmiddel worden als volgt berekend:
voor een patiënt met een lichaamsgewicht van Y kg:

- Hoeveelheid Busilvex:

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

Y: lichaamsgewicht van de patiënt in kg

D: dosis Busilvex (zie SKP rubriek 4.2)

- Hoeveelheid oplosmiddel:

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

Voeg voor de bereiding van de eindoplossing voor intraveneuze infusie (A) ml Busilvex toe aan (B) ml oplosmiddel (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucoseoplossing voor injectie 5%).

Bereiding van de intraveneuze oplossing voor infusie

Busilvex dient bereid te worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met behulp van steriele transfertechnieken.

- Gebruik een spuit (niet van polycarbonaat) voorzien van een naald:
 - het berekende volume Busilvex dient uit de injectieflacon gezogen te worden,
 - de inhoud van de spuit dient in een intraveneuze zak (of spuit) overgebracht te worden die al de berekende hoeveelheid van het gekozen oplosmiddel bevat. Busilvex dient altijd aan het oplosmiddel toegevoegd te worden; voeg geen oplosmiddel toe aan Busilvex. Busilvex dient niet in een intraveneuze zak zonder natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) of glucoseoplossing voor injectie 5% gedaan te worden.
- De verdunde oplossing dient goed gemengd te worden door deze meermaals te keren.

Na verdunning bevat 1 ml van de oplossing voor intraveneuze infusie 0,5 mg busulfan.

Verdunde Busilvex is een heldere kleurloze oplossing.

Instructies voor gebruik

Spoel de katheterslang voor en na elk infuus met ongeveer 5 ml natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) of glucoseoplossing voor injectie (5%).

Het overgebleven geneesmiddel mag niet in de katheterslangen gespoeld worden, aangezien een snelle infusie van Busilvex niet onderzocht is en niet wordt aanbevolen.

De totale voorgeschreven dosis Busilvex dient in 2 of 3 uur toegediend te worden, afhankelijk van het voorbereidend regime.

Geringe hoeveelheden kunnen gedurende 2 uur worden toegediend met elektrische spuiten. In dat geval moeten infuussets worden gebruikt met een gering eigen volume (0,3 - 0,6 ml) die voor het begin van het daadwerkelijke Busilvex-infuus gevuld zijn met oplossing van het geneesmiddel; daarna moet gespoeld worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie of glucose (5%) oplossing voor injectie.

Busilvex dient niet samen met een andere intraveneuze oplossing in een infuus toegediend te worden.

Polycarbonaat spuiten dienen niet in combinatie met Busilvex gebruikt te worden.

Uitsluitend voor enkelvoudig gebruik. Er mag uitsluitend een heldere oplossing worden gebruikt, zonder vaste deeltjes.

Bewaaromstandigheden

Ongeopende injectieflacons:

Bewaren in een koelkast (2°C – 8°C).

Verdunde oplossing:

De chemische en fysische stabiliteit na verdunning in glucose 5% of natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) is aangetoond gedurende 8 uur (inclusief infusietijd) na verdunning, indien bewaard bij 20 °C ± 5 °C of 12 uur na verdunning, indien bewaard bij 2 °C – 8 °C, gevolgd door 3 uur bewaren bij 20 °C ± 5 °C (inclusief infusietijd).

Microbiologisch gezien dient het product meteen na verdunning gebruikt te worden.

3. PROCEDURE VOOR DE MANIER VAN VERWIJDEREN

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische geneesmiddelen.

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging in de voorwaarden van de handelsgoedkeuring(en)

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met Beoordelingsrapport van de PRAC over de PSUR(s) voor busulfan zijn de wetenschappelijke conclusies van CHMP als volgt:

Gezien de gepresenteerde gegevens in het beoordeelde PSUR vindt de PRAC dat wijzigingen aan de productinformatie van geneesmiddelen die busulfan bevatten, gegrond zijn.

Er zijn zeven cumulatieve literaire rapporten gepubliceerd over storingen bij de ontwikkeling van de tanden. In één artikel werd de rol bestudeerd van busulfan bij jonge ratten waarbij een afwijkende ontwikkeling van de wortels optrad; een recensie van twee gevallen van immunodeficiëntiestoornissen die met busulfan en cyclofosfamide behandeld werden en waarbij orthodontische behandeling verstrekt werd; er zijn 2 bijkomende casusrapporten van hypoplasie van permanente tandkiemen; één recensie beoordeelde de langetermijneffecten van cytotoxische behandeling en concludeerde dat tandagenesie vaker voorkwam bij patiënten behandeld met busulfan en cyclofosfamide; een studie van 81 patiënten concludeerde dat busulfan even toxisch is als bestraling van het hele lichaam voor storingen bij de tandontwikkeling; ten slotte concludeerde een studie over risicofactoren op afwijkingen van tandvorming bij kinderen met kanker dat de groep met hoog risico op tandagenesie de proefpersonen jonger dan 4 jaar waren met een hoge dosis chemotherapie. De beoordeling van deze artikelen geeft een bevestiging van het oorzakelijk verband van busulfan bij de ontwikkeling van tandhypoplasie. Daarom moet “hypoplasie van de tanden” toegevoegd worden aan de productinformatie van beide farmaceutische vormen.

Interactie tussen busulfan en metronidazol werd gemeld in literaire recensies en bij post marketing gevallen. Het is vooral belangrijk deze interactie te bestuderen in drie patiëntengroepen waarin hogere busulfanconcentraties in plasma waargenomen zijn in de groep die profylaxe met metronidazol kreeg tijdens behandeling met busulfan, dan in de groepen zonder metronidazol. Daarom moet deze interactie opgenomen worden in de productinformatie van beide farmaceutische vormen.

De waarschuwing betreffende een interactie met deferasirox is verworpen en kan afgesloten worden. Deze waarschuwing kwam er op basis van een geïsoleerd geval uit de literatuur en er zijn geen bijkomende gevallen gemeld. Geen enkele farmacokinetische verklaring verantwoordt deze interactie. De waarschuwingen inzake orale formuleringen van busulfan en risico op veno-occlusieve leverziekte bij patiënten die eerder bestraling / chemotherapie / behandeling met HSCT, steriliteit, overdosis gekregen hebben, kunnen afgesloten worden. Deze risico's werden beoordeeld in de overeenkomstige nationale procedures.

De MAH van Busilvex[®] heeft geantwoord op de vraag van “trombotische microangiopathie” (TMA) na hematopoëtische celtransplantatie (HCT), die als aanvullende informatie gevraagd werd. Er werd een cumulatief nazicht van de literatuur en de veiligheidsdatabank uitgevoerd. Het optreden van TMA is multifactorieel en busulfan i.v. op zich kan niet beschouwd worden als een hoofdfactor bij de ontwikkeling van deze reactie. Vooral studies van de literatuur hebben uitgewezen dat hoge doses busulfan i.v. in combinatie met andere geneesmiddelen in voorbereidende regimes voor HCT een belangrijke rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van TMA. Busulfan kan dus een van de risicofactoren zijn voor ontwikkeling van TMA en een waarschuwing in rubriek 4.4 van de SmPC van Busilvex[®] wordt verantwoord geacht.

De waarschuwing voor TMA na HCT geldt slechts voor één farmaceutische vorm: de intraveneuze. Gevallen van TMA na hoge doses i.v. busulfan in combinatie met ander geneesmiddel als voorbereidende behandeling voor HCT zijn gezien na beoordeling van de literatuur, en er zijn de gevallen die teruggevonden werden in de veiligheidsdatabank van het bedrijf. Er zijn geen gevallen met oraal busulfan.

Het risico-batenprofiel van het product blijft gunstig voor de goedgekeurde indicaties.

De CHMP gaat akkoord met de wetenschappelijke conclusies van de PRAC.

Redenen voor wijziging van de voorwaarden voor de handelsgoedkeuring(en)

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor busulfan is de CHMP van mening dat de risicobatenverhouding van het/de geneesmiddel(en) dat/die busulfan bevat(ten) ongewijzigd blijft, behalve voor de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie

De CHMP beveelt aan dat de voorwaarden van de handelsgoedkeuring(en) gewijzigd worden.

De CHMP gaat akkoord met de wetenschappelijke conclusies van de PRAC.